

**Einfluss von Östrogen und Gestagen
auf den Serumlipid- und Serumproteinstoffwechsel
bei der gesunden Frau**

Peter Graf
Esslingen 1977

1978

Aus der Städtischen Frauenklinik Esslingen
Direktor: Prof.Dr.med.H.Burger

Einfluss von Östrogen und Gestagen
auf den Serumlipid- und Serumprotein-
stoffwechsel bei der gesunden Frau

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München vorgelegt
von

Peter Graf
aus Esslingen

München 1977

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. H. Burger

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. J. Zander

Dekan: Prof.Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 31.01.1978



Inhaltsverzeichnis

Seite

1) Verbreitung der Ovulationshemmer	1
2) Die verschiedenen Arten der oralen Ovulationshemmer und ihr Wirkungsprinzip	1
3) Nebenwirkungen der Ovulationshemmer	4
a) allgemeiner Art	4
b) ihr Einfluss auf biochemische Normalwerte	6
c) ihr Einfluss auf den Fettstoffwechsel	8
4) Komponente des Fettstoffwechsels	8
5) Einfluss auf die einzelnen Fettstoffwechselkomponente durch Östrogene	10
6) Einfluss auf die einzelnen Fettstoffwechselkomponente durch Gestagene	12
7) Einfluss auf die einzelnen Fettstoffwechselkomponente durch Ovulationshemmer	13
8) Eigene Untersuchungen	17
9) Statistische Auswertung	19
10) Ergebnisse	20
11) Diskussion	38
12) Zusammenfassung	40
13) Literaturverzeichnis	42

Seitdem Pincus in Tokio erste Resultate eines Forschungsprogrammes mitteilte, dessen Ergebnisse auf der seit 1937 bekannten Tatsache beruhten, dass Progesteron beim Kaninchen die Ovulation unterdrückt, haben die Ovulationshemmer eine weltweite Verbreitung gefunden. Nach Schätzungen gebrauchen derzeit etwa 20 Millionen Frauen auf der Welt die Pille, davon allein in Deutschland etwa 4 Millionen Frauen. Dabei werden ohne eine Erkrankung oder eine andere traditionelle Indikation junge Frauen über lange Zeit mit hochwirksamen Substanzen behandelt in der Absicht, durch bewusste Familienplanung eine optimale Familiengrösse zu erreichen.

Dabei haben sich im Laufe der Entwicklung auf dem Gebiete der hormonalen Kontrazeption verschiedene Behandlungsprinzipien herauskristallisiert. So entspricht die heute gebräuchliche Einphasenpille prinzipiell der alten Pincus-Pille, bei der vom 5. bis zum 25. Zyklustag die gleiche Kombination von Östrogenen und Gestagenen eingenommen wird. Die Kombinationspräparate unterscheiden sich hauptsächlich in der Art und der Dosis der progestativen Stoffe, von denen heute mehr als ein Dutzend verfügbar sind, während immer einer von zwei gebräuchlichen Östrogenen Stoffen das Äthinylöstradiol oder das Mestranol neben dem progestativen Stoff zugesetzt werden. Als zweites Behandlungsprinzip wurde von Goldzieher und Mitarbeitern (52) das Zweiphasenverfahren inaugurirt, bei dem während der ersten Einnahmephase nur Östrogene genommen werden und erst in der zweiten Phase die übliche Kombination von Östrogenen und Gestagenen. Inzwischen wurden

in dieser Gruppe jedoch auch sogenannte Zweistufenpräparate entwickelt, die bereits in der ersten Phase eine niedrige Dosis Gestagen enthalten. Als drittes Behandlungsprinzip hat sich die sogenannte Mini-Pille eingeführt, von der erste Mitteilungen von Martinez-Manautou (89),(90) stammen. Dabei werden kontinuierlich kleine Dosen von Gestagenen zugeführt.

Der Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer ist vielfältig. Das Hauptziel der Medikation war, die Ovulation zu hemmen. Inzwischen wissen wir jedoch, dass auch diese Präparate andere Wirkungen haben, von denen jede für sich die Empfängnis verhindern kann. Dabei unterdrückt die Kombination von progestativen und östrogenen Stoffen synergistisch die Ovulation, wobei östrogene Stoffe die Sekretion von FSH, die progestativen Stoffe die von LH unterdrücken.

Eine weitere Wirkung ist auf die Schleimsekretion der Cervix uteri zu beobachten. Es ist bekannt, dass es bei den Kombinationstabletten zur Sekretion eines lutealen Cervixschleims kommt, eines Schleimes der zähflüssig, nicht spinnbar und für Spermatozoen nicht durchgängig ist. Am Endometrium wirkt sich die Einnahme von Kombinationstabletten in der fehlenden Ausbildung einer normalen Proliferations- und einer normalen Sekretionsphase aus. Die Mitosen im Epithel hören nach einigen Tagen auf, es wird wenig Sekret aus den Drüsen produziert, das Stroma kann ödematös sein.

Bei den Sequenzpräparaten ergänzen sich die Östrogene und Gestagene in ihrer antikonzeptionellen Wirksamkeit durch teils gleichartige, teils differente Mechanismen. So bewirken die Östrogene in der ersten Phase der Sequentialtherapie eine Senkung der Basissekretion von FSH über das tonische Sexualzentrum durch einen negativen Rückkoppelungsmechanismus. Das zyklische Sexualzentrum löst über Freisetzung des Releasing-Faktors eine Folge gipfelartiger Anstiege der LH-Sekretion aus. Der Gestagenzusatz der zweiten Phase bewirkt

nach Überschreiten einer Stimulierungsschwelle ein letztes LH-Maximum und leitet erst dann durch Erreichen einer Hemmschwelle die Refraktärphase ein, wie Swerdloff, Odell (138) 1969 zeigten. In der ersten Sequentialisphase kann sich der kontrazeptive Mechanismus am hypothalamisch-hypophysären System nur über eine reduzierte FSH-Ausschüttung entfalten, jedoch werden auch am Ovar, an der Tube und am Endometrium in dieser Phase kontrazeptive Mechanismen wirksam. So konnte gezeigt werden, dass während der Einnahme von Kontrazeptiva die Auslösung des Follikelsprungs durch Gonadotropine unterdrückt werden kann. Gleichzeitig lässt sich die Utilisation der Gonadotropine im Ovar aufheben, so dass die arteriovenöse Differenz der Gonadotropinkonzentration in den Ovarialgefäßen aufgehoben wird. (Llerena und Mitarbeiter) (84) Weiterhin kommt es zu einer Hemmung der Follikelreifung unter Östrogeneinfluss sowohl durch die Einschränkung der FSH-Konzentration als auch durch direkte Einwirkung auf den Follikelapparat. (Hoffmann 1970) (61) Nicht nur an der Hypophyse und am Ovar, sondern auch an der Tube und am Endometrium werden kontrazeptive Mechanismen wirksam. Köster (72) zeigte 1970, dass hohe Östrogendosen eine Verzögerung des Eitransportes durch vermehrten Sekretstrom in abdominaler und schwachen Zilienschlag in uteriner Richtung bewirken. Dadurch kommt es zu einer Desynchronisation in der pünktlichen Begegnung der Blastocyste mit dem implantationsbereiten Endometrium. Im Aufbau des Endometriums kommt es zu einer Variation in Form von Ödembildungen, die als nidationshemmend gedeutet werden. Weiterhin kommt es unter Östrogeneinnahme zur Hemmung der Carboanhydrase des Endometriums, der ursächliche Bedeutung für die Einleitung der Implantation beigemessen wird.

Unterschiedlich zu den Kombinations- und Sequenzpräparaten ist der Wirkungsmechanismus der sogenannten Minipille.

So haben verschiedene Autoren die kontrazeptive Wirkung der Minipille auf überwiegend periphere Effekte zurückgeführt. (Martinez-Manautou 1966 (89), Kesserü und Mitarbeiter 1972 (70)). So zeigt sich am Endometrium am häufigsten das "irregulär-sekretorische Endometrium", wie Keller 1974 (69), Kesserü und Mitarbeiter 1972 (70), Larsson-Cohn 1970 (78) (79), Mall-Haefeli (86), Martinez-Manautou 1973 (90), Moghissi und Marks 1971 (94) zeigten. Die frühzeitige, jedoch irreguläre Transformation eines ungenügend proliferierten Endometriums dürfte die Nidation erschweren und zum kontrazeptiven Effekt beitragen. Die gleichen Autoren zeigten, dass die für den normalen Zyklus charakteristischen Veränderungen des Cervixschleims ausbleiben und dadurch eine Ascension der Spermien beeinträchtigt oder verhindert wird. Mall-Haefeli (86) zeigte 1974, dass während der Gestagenmedikation Veränderungen des Tubenepithels vorkommen, die möglicherweise den Eitransport hindern. Die Minipille zeigt jedoch nicht nur periphere Effekte, sondern auch deutliche Veränderungen des Plasmaspiegels bzw. der Urinausscheidung von LH, von FSH und der ovariellen Steroide unter Einnahme niedrigdosierter Gestagene. (Collins und Mitarbeiter 1974 (30), Diczfalusy und Mitarbeiter 1969 (36), Keller 1974 (69), Larsson-Cohn und Mitarbeiter 1970 (78) (79), Mall-Haefeli 1974 (86), Moghissi und Marks 1971 (94), Schmidt-Elmendorff und Copera 1967 (126), Taymor und Levesque 1971 (139)).

Zahlreiche Berichte über Nebenwirkungen sind seit der Verwendung der Ovulationshemmer veröffentlicht worden. Man kann sich der Erörterung der Nebenwirkungen auf die Ergebnisse der grossen englischen prospektiven Studie stützen, die 1974 unter dem Titel "Oral Contraceptives and Health" erschienen ist. (115) Diese Studie umfasst 46000 Frauen, von denen rund die Hälfte Ovulationshemmer angewandt hat. Der Beobachtungszeitraum betrug 4 Jahre.

Art der Neben- wirkung	Häufigkeit pro 1000 Frauenjahre		Relation der Häufigkeit bei Benutzerinnen im Verhältnis zu Nichtbenutze- rinnen	Ergebnis d. Signifikanz- berechnung + = P < 0,01 (+) = P < 0,05
	bei Pillen- benutze- rinnen	bei Frauen ohne Pille		
Dysmenorrhoe	3,87	10,43	37 : 100	+
prämenstruelle Beschwerden	6,43	9,05	71 : 100	+
Endometriose	0,29	0,58	50 : 100	
Menorrhagie	12,48	23,82	52 : 100	+
Adnexentzündungen	0,42	0,89	47 : 100	(+)
Myome	0,95	2,33	41 : 100	+
Fibroadenome der Brust	8,51	10,63	80 : 100	+
Zervixkarzinom	0,05	0,11	47 : 100	
Anämie	9,20	12,17	76 : 100	+
endogene De- pression	3,06	3,62	85 : 100	
Zwischenblutungen	3,04	4,23	72 : 100	+
Akne	4,92	5,87	84 : 100	
Kopfschmerzen	47,75	15,82	302 : 100	+
Migräne	30,58	15,33	199 : 100	+
Libidoabschwä- chung	9,97	2,20	454 : 100	+
essent. Hypertonie	6,62	2,56	259 : 100	+
Myokardinfarkt	0,13	0,02	522 : 100	
cerebrovaskuläre Erkrankungen	0,41	0,10	410 : 100	+
Morbus Reynaud	1,14	0,37	309 : 100	+
Venenthrombose	4,64	2,48	187 : 100	+
Mastodynie	5,45	4,56	120 : 100	
Soor-Kolpitis	31,46	15,89	198 : 100	+
Tricho-Kolpitis	15,96	9,69	165 : 100	+
Portioerosion	22,54	11,89	189 : 100	+
atypischer Smear	5,2	4,5	116 : 100	
Mammakarzinom	0,36	0,34	108 : 100	
Gallensteine	1,36	0,99	137 : 100	
Ulcus ventriculi	0,21	0,17	127 : 100	
Ulcus duodeni	0,60	1,00	60 : 100	+

Neben diesen Nebenwirkungen sind zahlreiche biochemische Parameter untersucht worden unter der Einnahme von Ovulationshemmern und es zeigten sich zahlreiche Veränderungen.

I. Proteinfraktionen

Gesamteiweiss	↓	
Elektrophorese		
Albumin	↓	
Alpha ₁ -Globulin		
Coeruloplasmin	↑	
Transferrin	↑	
Haptoglobin	↓	
Corticoid-bindendes Protein		↑
Thyroxin-bindendes Protein		↑
Aldosteron-bindendes Protein		↑
C-reaktives Protein		-positiv-
Blutsenkungsgeschwindigkeit		↑

II. Von unter I genannten Proteinfraktionen abhängige Grössen

a) Hormone

Cortisol im Serum	↑	
17-ketogene Ketosteroide	↓	
17-Ketosteroide	↓	
Urin-Östrogene	↓	
Metopiron-Test	↓	
Aldosteron	↑	
Renin	↑	
hypophysäre Gonadotropine (HPG)		↓
follikelstimulierendes Hormon (FSH)		↓
luteinisierendes Hormon (LH)		↓
somatotropes Hormon (STH)		↑
Trijodthyronin		↓
proteingebundenes Jod (PB ¹³¹)		↑

b) Metalle und andere Elemente

Eisen	↑	Calcium	↓
Kupfer	↑	Phosphor	↓
Zink	↓	Magnesium im Urin	↓
Magnesium	↓	Calcium im Urin	↓

↑ = erhöht, → = unverändert, ↓ = vermindert

III. Leberdiagnostik

a)	Enzyme	
	Leucinaminopeptidase	↑
	Alpha-Glutamyl-Peptidase	↑
	Isocitronensäure-Dehydrogenase	↑
	Beta-Glucuronidase	↑
	Cholinesterase	↓
	Lactat-Dehydrogenase	↓
	Transaminasen (selten)	↑
	alkalische Phosphatase (extrem selten)	↑

b)	Bilirubin (extrem selten)	↑
	Bromsulfalein-Retention	↑

c)	Porphyrine	
	δ - Aminolävulinsäure	↑
	Coproporphyrin I im Urin	↑

IV. Haematologische Wert

a)	Hämoglobin	↑
	Hämatokrit	↑
	Thrombocyten fraglich	↓
	alkal. Leukocytenphosphatase	↑
	LE-Zell-Phänomen -positiv-	
	Folsäurespiegel im Blut	↓

b)	Gerinnungsfaktoren	
	Fibrinogen	↑
	Faktor VII	↑
	Faktor VIII	↑
	Faktor X	↑
	P + P (Prothrombin / VII + X)	↑
	Plasminogen	↓

V.	Lipide	
	Triglyceride	↑
	Phospholipide	↑
	Cholesterin	↑
	Cholesterin und Phospholide (unter Anovlar ^R)	↓
	Lecithin	↑
	unveresterte Fettsäuren	↑

VI. Kohlenhydratstoffwechsel

oraler Glucosetoleranztest (von Östrogenkomponente abhängig)	↓
i.v. Glucosetoleranztest (K _G -Wert)	→ ↓
Glucosetoleranztest (mit Prednison)	↓
Insulinspiegel	↑

↑ = erhöht, → = unverändert, ↓ = vermindert

Ebenso zahlreiche Arbeiten sind über den Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den Fettstoffwechsel veröffentlicht worden. (78), (17), (4), (47), (20), (6), (65), (136), (117), (79), (16). Praktisch alle Autoren zeigen, dass Kombinations- und Sequenzpräparate zu einer Steigerung des Serumtriglyceridspiegels führen. Ebenso sahen alle Untersucher mit Ausnahme von Brody und Mitarbeiter (16) (17) eine Erhöhung des Serumcholesterol- und Phospholipoidgehaltes. Bei den freien Fettsäuren und den Lipoproteinen ist keine eindeutige Tendenz zu erkennen. Es stehen sich signifikante Steigerung (148) sowie signifikanter Abfall (78) des freien Fettsäurespiegels im Serum gegenüber. Die meisten Autoren jedoch fanden keine eindeutige Veränderung. Ähnliches kann von den Lipoproteinen gesagt werden.

Komponente des Fettstoffwechsels

Als Lipide bezeichnet man eine heterogene Gruppe natürlich vorkommender Substanzen mit ähnlichen Lösungseigenschaften in sogenannten Fettlösungsmitteln. Die meisten Lipide enthalten als wesentlichen Bestandteil Fettsäuren, die durch Verseifung wasserlöslich werden. Mit Ausnahme der essentiellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitamine können alle Lipide im menschlichen Organismus synthetisiert werden. Der grösste Teil der Lipide liegt als Glycerinester Cholesterinester oder als Bestandteil der Sphingolipide vor, während ein kleinerer Teil sich in Form freier Fettsäuren an Albumin gebunden im Plasma vorfindet.

Die freien Fettsäuren werden im Serum an Albumin gebunden transportiert. Im Wechselspiel mit Glukose gelten sie als wichtiges energetisches Substrat der meisten Zellen und Gewebe und liefern 50-90 % des Energiebedarfs im Nüchternzustand. Die Aufnahme der freien Fettsäuren erfolgt hauptsächlich durch Leber und Muskulatur und wird vorwiegend durch ihre Serumkonzentration und den Plasmadurchfluss bestimmt.

Die Triglyceride bilden die grösste Fettfraktion des menschlichen Organismus. Ihre wesentliche Aufgabe ist die eines Energiedepots. Im Gegensatz zu der Rolle der freien Fettsäuren bei der Energieversorgung von Zellen und Geweben, ist eine entsprechende direkte Funktion der Serumtriglyceride von geringerer Bedeutung.

Da verschiedene Lipide wasserunlöslich sind, erfolgt ihr Transport durch Bindung an Eiweiss als Lipoproteine. Ursprungsort ist hierfür vorwiegend die Leber. Sie enthalten ein Gemisch von Lipiden und Protein in einer für das jeweilige Lipoprotein charakteristischen Proportion.

Es lassen sich vier Gruppen unterscheiden:

Alpha, Beta, Präbeta = Alpha 2 - Lipoproteine und Chylomikronen.

Die Alpha-Lipoproteine weisen den höchsten Gehalt an Phospholipiden und Protein auf.

Betalipoproteine bilden die zweite homogene Gruppe der Plasmalipoproteine und sind die cholesterinreichsten Lipoproteine.

Die Präbeta-Lipoproteine dienen als Vehikel der endogenen Plasmatriglyceride.

Das Cholesterin ist ein im Organismus ubiquitär vorkommendes Steroid, welches eine wichtige Rolle als struktureller Be-

standteil von Zellen und Geweben sowie als Vorstufe für die Synthese der Steroidhormone von Ovarien, Nebennieren und Hoden spielt. Der Transport des Serumcholesterins erfolgt in Alpha, Beta- und Präbetalipoproteinen. Etwa 70 % des Serumcholesterins ist verestert. Die Bildung der Cholesterinester erfolgt im Plasma, in Leber und Dünndarm. Ein Austausch von freiem und verestertem Cholesterin zwischen den Lipoproteinen ist möglich.

Plasmaprotein-Stoffwechsel

Die meisten Proteine des menschlichen Organismus befinden sich in einem dauernden Auf- und Abbau und ein konstanter Proteinbestand ist der Ausdruck eines dynamischen Gleichgewichtes. Der dauernde Umbau gestattet die quantitative und z.B. beim Immunglobulinsystem auch die strukturelle Anpassung an die aktuellen Bedürfnisse.

Die Serumproteine werden nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Gleichstrom in fünf Hauptgruppen unterteilt. Es sind dies die Albumine Alpha 1, Alpha 2, Beta- und Gammaglobuline. Eine spezielle Aufgabe der Plasmaproteine ist ihre Vehikelfunktion. Die wichtigste davon kommt dem mengenmäßig am stärksten vertretenen Albumin zu. Wenige Stoffe werden spezifisch, die meisten wie z.B. das Wasser unspezifisch gebunden.

Spezielle Beeinflussung von verschiedenen Komponenten des Fettstoffwechsels durch Östrogene und Gestagene

Einfluss von Östrogenen auf Cholesterin und Lipoproteide
Östrogene senken Gesamtcholesterin und LD-Lipoproteide erhöhen die HD-Lipoproteide, wie Heftmann (56) nachwies. Normalerweise findet sich mehr Cholesterin in der Beta-Lipoidfraktion, als in der Alpha-Lipoidfraktion. Nach Östrogenzufuhr sinkt die Cholesterinkonzentration in der Beta-Lipoidfraktion und steigt in der Alpha-Lipoidfraktion.

Bei Furmann (45) senken Östrogene das Gesamtcholesterin und die Beta-Lipoproteide und erhöhen die Alpha-Lipoproteide. Östrogene erniedrigen den Cholesteringehalt der Alpha-Lipoproteide, in geringem Masse der Beta-Lipoproteide. Sie erhöhen die Alpha-Lipoidkonzentration im Blut. Davis et alii (33) konnten nachweisen, dass Östrogene Gesamtcholesterin und Beta-Lipoproteide senken und Alpha-Lipoproteide erhöhen. Alvarez et alii (3) zeigten, dass Östrogene das Gesamtcholesterin und die Beta-Lipoproteide im Serum senken und die Alpha-Lipoproteide erhöhen. Zur gleichen Anschauung gelangen Wynn (151). Auch Biermann (10) zeigt gleiche Wirkung der Östrogene. Die Cholesterinkonzentration wird in den Beta-Lipoproteiden erniedrigt, in VLDLP gesteigert, in HDLP nur gering verändert. Er folgert daraus, Östrogeneffekt auf Gesamtcholesterin im Serum schwankt stark und die Östrogenwirkung sowohl auf Lipoproteide, als auch auf Gesamtlipidspiegel muss geprüft werden. Markl (88) gelangt zu der Anschauung, dass Östrogene eine Cholesterin-Umverteilung bewirken können, ohne dass sich der Serumcholesterinspiegel zu ändern braucht. Veränderungen des chemisch bestimmten Cholesterinspiegels scheinen von Schwankungen der LP-Fractionen bestimmt zu sein: trotz fehlender Cholesterinschwankungen könnten sich die LP-Spektren ändern (Furmann et alii) (44). Die Verabreichung von natürlichen, konjugierten Östrogenen an postmenopausalen Frauen zeigte weder in den ersten drei Monaten, noch nach längerer Zeit Veränderungen der Cholesterinwerte. Dasselbe gilt für Verabreichung von halbsynthetischen Östrogenen, wie Markl (88) nachwies.

Einfluss von Östrogenen auf Phospholipide

Bei den Phospholipoiden trat keine Veränderung bei postmenopausalen Frauen auf, ebenso keine Veränderung des Gesamtcholesterin- und Phospholipoidquotienten durch Östrogenbehandlung (Markl) (88). Östrogene senken nach Ansicht von Biermann (10) den Gesamtcholesterin-Phospholipoidquotienten.

Der Serumphospholipoidspiegel wird durch Östrogene erhöht (Biermann) (10). Bei Präparaten mit relativ höherem Östrogenanteil lagen die Phospholipoidspiegel höher (Markl) (88). Die Phospholipoidkonzentration ist mit verantwortlich für die Lipidpartikelgrösse und auch für den Lösungszustand der Zellfette (Schettler) (124). Furmann et alii (44) zeigten, dass ohne Änderung des Phospholipoidspiegels im Serum sich die Lipoproteinspektren ändern können wie beim Cholesterin.

Einfluss von Östrogenen auf Glycerin und Triglyceride

Östrogene zeigen keine signifikante Erhöhung des Gesamtglycerins und des Glyceridglycerins bei postmenopausalen Frauen, unabhängig von der Behandlungsdauer und der Art des Östrogenpräparates (Markl) (88). Dagegen gelangten Biermann (10) sowie Furmann et alii (44) zur Ansicht, dass Östrogene den Serumtriglyceridspiegel erhöhen.

Einfluss von Östrogenen auf Plasmaproteine

Laurell et alii (80) gelangten zur Ansicht, dass Albumin durch Östrogene erniedrigt sei. Alpha 1 - Globuline sowie Alpha 2 - Globuline und Beta-Globuline bleiben durch Östrogene unverändert. Markl (88) gelangte zur Ansicht, dass Östrogene das Albumin erhöhen, ebenso das Präalbumin. Während Alpha 1 - Globulin, Alpha 2 - Globulin und Beta-Globuline durch Östrogene erniedrigt werden. Die Gamma-Globuline werden nicht beeinflusst. Das Gesamteiweiss wird durch Östrogene erhöht. Der entscheidende Einfluss auf die Plasmaproteine hat der Östrogenanteil sowohl bei den Kombinations- als auch bei den Sequentialpräparaten. Der Gestagenanteil ist von geringerer Bedeutung. Östrogene wirken dabei auf den Serumspiegel des einen Proteins erhöhend, auf den des anderen verringern (Laurell) (80).

Einfluss von Gestagen auf Triglyceride, Phospholipide und Cholesterin

Gershberg et alii (47) gelangten zu der Auffassung, dass

bestimmte Gestagene möglicherweise einen Einfluss auf den Triglyceridspiegel über eine Umwandlung in Substanzen mit östrogenen Aktivität besitzen. Wirksam seien jedoch nur die Östrogene. Gestagenhaltige Präparate senken bei Hyperlipoproteinämien vom Typ V den Triglyceridspiegel signifikant, wie Glueck et alii (49) nachwiesen. Gilfrich et alii (48) wiesen auf eine Verringerung des Serumtriglyceridspiegels durch ein Depot-Gestagen hin. Stokes et alii (136) gelangten zur Ansicht, dass eine Änderung der Serumtriglyceride hauptsächlich eine Folge des Östrogenanteils oraler Kontrazeptiva sei. Ähnliche Meinung vertraten Barton et alii (6), die sagten, wirksam sei der Östrogen- und nicht der Gestagenanteil. Das Serumcholesterin wird durch ein Depot-Gestagen verringert, ebenso das Serumtriglycerid, wie Gilfrich et alii (48) zeigten. In der Schwangerschaft besteht eine Lipämie, die besonders Neutralfette, später Phospholipide und Cholesterin betrifft (Boyd, zitiert Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band XXII/1, 1968) (54).

Ein normaler Zyklus macht sich im Serumlipidstoffwechsel bemerkbar. In der zweiten Zyklushälfte ist das Verhältnis der Alpha- zu den Beta-Lipoproteiden erhöht bei a) gesenktem Cholesterinspiegel und b) bei gesenkter Relation Cholesterin zu Phospholipid (Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band XXII/1, 1968) (54). An gleicher Stelle wird gezeigt, dass im Alter der Cholesteringehalt der Beta-Lipoproteidfraction steigt und bei Männern um 60 höher ist als bei gleichaltrigen Frauen.

Svanborg (137) wies daraufhin, dass Präparate mit 19-Norsteroiden als Gestagen das Gesamtcholesterin stärker unter der Behandlung erhöhen, als solche mit Progesteronderivaten, unabhängig vom Östrogen. Zwischen Östrogen-Gestagenkombinationen mit Progesteronderivaten als Gestagenanteil und solchen mit 19-Norsteroiden bestehen - dort allerdings erhebliche - Unterschiede in der Wirkung auf den Serumlipidspiegel.

Erhöhte Cholesterinwerte im Serum werden in erster Linie dem Gestagenanteil der oralen Kontrazeptiva zugeschrieben, wie Stokes et alii (136) zeigten. Biermann et alii (10) gelangten zu der Anschauung, dass Gestagene keinen Einfluss auf Cholesterin haben, sie kompensieren jedoch in einigen Östrogen-Progesteronpräparaten die Östrogene bezüglich Cholesterin. Markl (88) fand, dass die Cholesterinspiegel bei Präparaten mit Progesteronderivaten niedriger sind, als bei anderen Präparaten.

Einfluss der Ovulationshemmer auf Serumlipide

Zum ersten Mal erschien 1969 in Deutschland eine Untersuchung über die Beeinflussung der Serumlipide gesunder Frauen durch Ovulationshemmer. Dabei wurden von Burger et alii (20) bei 28 gesunden Frauen das Verhalten einer Reihe von Serumlipidfraktionen im Verlauf einer dreimonatigen Behandlung mit dem Ovulationshemmer Eugynon untersucht. Es fanden sich signifikante Erhöhungen des Gesamtcholesterins, der Cholesterinester, der Phosphatide und der aus Glyceridglycerin bestimmten Neutralfette. Die Gesamtlipide, das freie Cholesterin, die Beta-Lipoproteide und das freie Glycerin zeigten keine Beeinflussung. Bis dahin bekannte ausländische Untersuchungen über das gleiche Thema zeigten teils Übereinstimmung, teils keine. So berichteten Aurell et alii (4)(5) von einer Erhöhung des Gesamtcholesterins, der Triglyceride und der Beta-Lipoproteide. Brody (16)(17) und Pincus (104) weichen teilweise von den gemachten Ergebnissen ab.

Einfluss von Ovulationshemmern auf Phospholipide

Phospholipide sind nach dreimonatiger Eugynon-Einnahme signifikant vermehrt (Burger et alii) (20). Eine Erhöhung der Serumphospholipide unter dem Einfluss oraler Kontrazeptiva fanden Aurell und Cramér (5) sowie Biermann (10). Kaffarnik et alii (66) konnten in ihrer Untersuchung der

Plasmalipide vor und nach sechsmonatiger oraler Behandlung mit Ovulationshemmern keine Erhöhung der Phospholipide finden. Markl (88) fand, dass die Phospholipide bei Langzeitbehandlung auf Vergleichswerte zurückgehen. Nach langdauernder Behandlung fand sich bei Phospholipiden und dem Gesamtcholesterin-Phospholipoidquotient keine signifikanten Unterschiede zum Vergleichswert. Das Verhalten der Phospholipide ist dem des Cholesterins bei der Anwendung von Östrogen-Gestagengemischen analog, wie Zöllner (153) 1967 und Kattermann (68) 1970 zeigen konnten.

Einfluss von Ovulationshemmern auf Serumtriglyceride

Verschiedene Autoren fanden eine Erhöhung des Serumtriglyceridspiegels durch orale Kontrazeptiva, wie Aurell und Cramér (5), Biermann (10), Sachs et alii (117), Stokes, Wynn et alii (136) sowie Barton et alii (6). Burger et alii (20) konnten bei 36% eine signifikante Erhöhung des Gesamtglycerins nach dreimonatiger Eugynon-Einnahme nachweisen. Gesamtglycerin, Glyceridglycerin bzw. Neutralfette sind nach langdauernder Behandlung mit Eugynon signifikant erhöht. Nach Absetzen des Präparates erfolgt ein Absinken der Werte ohne nach zwei Monaten den Vergleichswert zu erreichen (Markl) (88). Kaffarnik et alii (66) bewiesen keine Erhöhung des Triglyceridspiegels im Serum. Der Anstieg der Triglyceride begann unter dem Einfluss von Östrogen-Gestagengemischen sehr bald und blieb ständig bestehen, wie Barton et alii (6) zeigen konnten. Die Rückkehr zum Vergleichswert nach langdauernder Medikation dauert ebenso wie beim Cholesterin sechs Monate. Aurell et alii (4)(5) weist auf eine Erhöhung der Serumlipidfraktionen, wie Gesamtcholesterin und Cholesterinester hin.

Einfluss von Ovulationshemmern auf Lipoproteide

Pincus (104) zeigt nach einjähriger Gabe von Enovid keine Veränderungen der Beta-Lipoproteide. Burger et alii (20) findet ebenfalls keine Veränderung der Lipoproteide nach

dreimonatiger Verabreichung von Eugynon. Wynn et alii (148) zeigt eine deutliche Aktivierung der LDN-Fraktion um 56 %, die entweder durch androgenähnliche Wirkung der Gestagenkomponente des Anovlars oder über eine Hemmung der endogenen Östrogensekretion zustandekommen soll. Zur gleichen Ansicht gelangen Aurell et alii (4)(5).

Einfluss von Ovulationshemmern auf Cholesterin

Einen sehr signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterins, der Cholesterinester, der Phosphatide, des Gesamtglycerins, des Glyceridglycerins sowie der Neutralfette zeigte Burger et alii (20), während die Gesamtlipide, das freie Cholesterin, der Cholesterinester und der Cholesterin-Phosphatidquotient, die Beta-Lipoproteide und das freie Glycerin statistisch nicht gesichert verändert waren. Wynn et alii (148) zeigt gute Übereinstimmung mit dieser Arbeit. Als Folge der Behandlung mit oralen Ovulationshemmern tritt eine ähnliche Vermehrung verschiedener Serumlipidfraktionen auf, wie sie im zweiten und dritten Trimester der normalen Schwangerschaft nachweisbar sind. Die Untersuchungen weisen auf eine allgemeine Mobilisierung des Fettstoffwechsels durch Ovulationshemmer hin (Burger et alii) (20).

Markl (88) weist nach langdauernder Behandlung mit Eugynon eine Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester nach. Eine Erhöhung der Serumlipidfraktionen sowie des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester fanden Wynn et alii (148), ebenso wie Barton et alii (6), die weiterhin zeigten, dass das Absinken der Serumcholesterinwerte nach Östrogen-Gestagengemischen sechs Monate dauerte. Markl (88) zeigte, dass nach zwei Monaten nach Absetzen der Medikation die Mittelwerte noch nicht zum Vergleichswert zurückgekehrt waren. Der gleiche Untersucher fand, dass die Cholesterinwerte innerhalb der ersten drei Monate den Endwert erreichen,

der nach Absetzen nur langsam zurückgeht. Es gilt also nicht für die untersuchten Patienten, wie auch die Phospholipid- und Glycerinergebnisse zeigen, dass Lipidveränderungen mit der Einnahmedauer zunehmen. Kaffarnik et alii (66) fanden keine Veränderungen des Gesamtcholesterins und des Cholesterinesters. Das Verhältnis der Cholesterinester zum Gesamtcholesterin blieb bei Markl (88) unverändert, das Ansteigen des Gesamtcholesterins ist durch Zunahme der Cholesterinester bedingt. Nur bei einem Teil der Patienten traten Veränderungen bei dem Gesamtcholesterin und Cholesterinester unter Östrogen-Gestagen-gemisch bei Sachs et alii (117) auf. Der Anstieg der Triglyceride bei höher dosierten Kombinationspräparaten ist bei Barton et alii (6) höher.

Einfluss von Ovulationshemmern auf Plasmaproteide

Orale Kontrazeptiva beeinflussen die Alpha 1 - Globuline, die Alpha 2 - Globuline und die Beta-Globuline nicht, wie Aurell et alii (4)(5) nachwiesen. Er fand jedoch eine Erniedrigung der Albumine durch Ovulationshemmer.

Eigene Untersuchungen

Uns interessierte aufgrund der widersprüchlich vorliegenden Arbeiten der Einfluss des im Ovulationshemmer Eugynon vorliegenden Äthinylöstradiol und Norgestrel im einzelnen.

Es wurden aus 35 Patientinnen, die aus den verschiedensten Indikationen hysterektomiert und ovariectomiert wurden, zwei Gruppen gebildet.

Die eine Untersuchungsgruppe aus 16 Patientinnen bestehend erhielt 3 Monate lang 0,05 mg Äthinylöstradiol täglich, die andere Untersuchungsgruppe aus 19 Patientinnen bestehend erhielt 3 Monate lang 0,5 mg Norgestrel täglich. Hier danke ich der Firma Schering für die Aufteilung des Ovulationshemmers Eugynon in seine Bestandteile und für die Bereitstellung der Wirkstoffe.

Die Frauen hatten vorher keine hormonalen Kontrazeptiva bzw. Östrogene bekommen und nahmen ausser den zur Verfügung gestellten Hormonen keine weiteren Medikamente ein. Frauen mit eindeutig pathologischen Elektrophoreseergebnissen, klinischen Zeichen einer Leber- oder Nierenerkrankung, pathologischen Blutdruckverhältnissen und Diabetes mellitus blieben unberücksichtigt. Alle gebärfähigen Frauen hatten vor der Behandlung einen biphasischen Zyklus.

Es wurden 10 ml Venenblut einer Vene der Ellenbeuge entnommen. Dabei waren die Frauen mindestens acht Stunden nüchtern. Die Blutentnahme erfolgte nach einer Ruhezeit im Sitzen. Die frischen Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum tiefgekühlt bis zur Aufarbeitung aufbewahrt. Die Bestimmungsmethoden und die Normalbereiche der Serumlipidfraktionen und der Serumproteinfraktionen sind in einer Tabelle aufgeführt.

Bestimmungsmethoden und Normalbereiche

Gesamtlipide:	nach Chabrol und Charonnat (29) in der Modifikation von Drevon und Schmitt (154)	500-800mg/100 ml
Gesamtcholesterin:	nach Watson (143)	132-300mg/100 ml
Freies Cholesterin:	nach Hoeflmayr und Fried (59)	
Cholesterinester:	Differenz aus Gesamtcholesterin u. Freies Cholesterin	60-80mg/100 ml
Phospholipide:	nach Hoeflmayr und Fried (60)	150-250mg/100 ml
Beta-Lipoproteide: (LDL)	immunologische Bestimmung nach Bergquist	bis 30 Einheiten
Gesamtglycerin:	enzymatische Bestimmung nach Kreutz (74) Eggstein und Kreutz (41) und Eggstein (42)	
Freies Glycerin:	analog Gesamtglycerinbestimmung	0,5-1,7mg/100 ml
Glycerid-Glycerin:	Differenz aus Gesamtglycerin und Freies Glycerin	7,7-17,9mg/100 ml
Neutralfette:	aus der Abschätzung nach Eggstein und Kreutz (41): Neutralfette $\cdot \text{mg}/100\text{ml} = 9,62 \cdot \text{Glycerid-Glycerin} \cdot \text{mg}/100\text{ml}$	74,0-172,0mg/100 ml
Präalbumin:	CAF-Elektrophorese	2,0-5,0 %
Albumin:	CAF-Elektrophorese	60,0-67,5 %
Alpha 1 - Globulin:	CAF-Elektrophorese	1,5-3,5 %
Alpha 2 - Globulin:	CAF-Elektrophorese	4,0-7,5 %
Beta - Globulin:	CAF-Elektrophorese	7,0-10,5 %
Gamma - Globulin	CAF-Elektrophorese	12,5-18,0 %
Gesamtprotein:		6,8-8,5g/100 ml

Statistische Auswertung der Ergebnisse:

Die Anzahl der Stichprobenwerte, die in einer Messwertklasse auftreten, zeigen sich als normal verteilt. Angewendet wurde der sogenannte T - Test für den Vergleich zweier Mittelwerte verbundener Stichproben.

Nach der Formel:
$$\bar{t} = \frac{\bar{d}}{s} = \frac{\frac{\sum d}{n}}{\sqrt{\frac{\sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n}}{n(n-1)}}$$

Hierbei ist $\bar{t}$, der für die betreffenden Messwerte berechnete t-Wert, der die Beurteilung mit dem Tabellen-grenzwert verglichen werden muss. Die betreffenden Tabellenwerte beziehen sich auf die 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit. Sie sind abhängig vom Umfang der Messreihen.

$\bar{d}$ ist der Absolutwert des Mittelwertes der Differenzen zwischen zugehörigen Wertpaaren, das ist gleich der Summe der Differenzen, geteilt durch Anzahl der summierten Differenzen

Formel
$$\frac{\sum d}{n} = \bar{d}$$

S_d ist die Standardabweichung der Messwertdifferenzen. Sie zeichnet sich von der herkömmlichen Stichprobenstandardabweichung dadurch ab, dass im Nenner unter der Wurzel $n(n-1)$ steht

Formel
$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}}$$

Bei Messreihen mit signifikanten Unterschieden wurde die Standardabweichung der Differenzreihe berechnet.

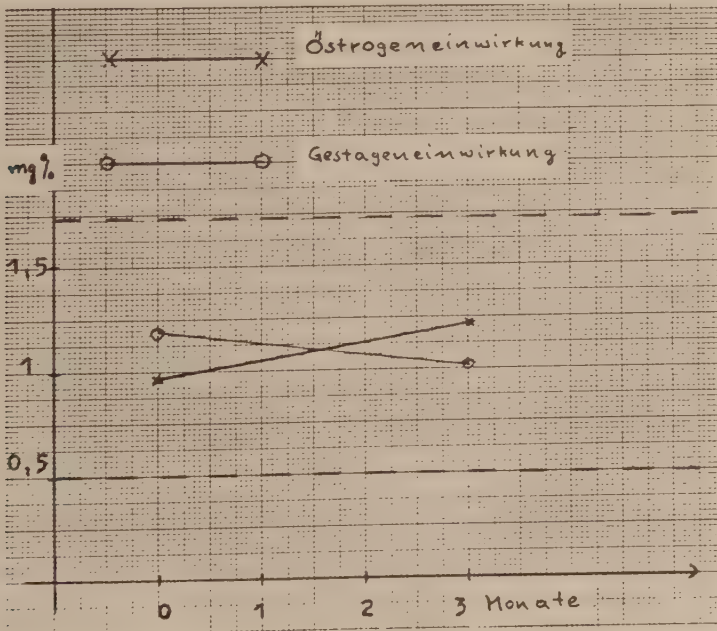
Freies Glycerin

nwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

	vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
.	1,66	0,95	1.	0,72	1,7
0	0,4	1,07	2.	0,47	0,79
	0,61	2,06	3.	0,51	1,28
	0,86	1,75	4.	0,91	0,72
	0,81	0,94	5.	0,68	0,51
	2,18	0,63	6.	1,19	1,4
	0,4	2,96	7.	1,14	zu wenig Serum
	0,82	0,84	8.	0,54	0,7
	1,1	1,29	9.	1,4	1,56
.	0,46	0,49	10.	1,33	0,4
.	0,82	1,52	11.	1,36	0,67
.	1,26	8,8	12.	1,78	1,85
.	0,96	0,75	13.	0,82	1,3
.	1,21	2,34	14.	0,98	1,03
.	1,04	0,68	15.	2,36	1,25
.	0,7	0,89	16.	1,7	0,72
			17.	1,4	1,02
			18.	1,72	0,79
			19.	0,72	1,64

Mittelwert absolut $d = 0,25$
 Standardabweichung $s_d = 0,25$
 t-Test $\bar{t} = 1,02$

Mittelwert absolut $d = 0,49$
 Standardabweichung $s_d = 0,56$
 t-Test $\bar{t} = 0,86$



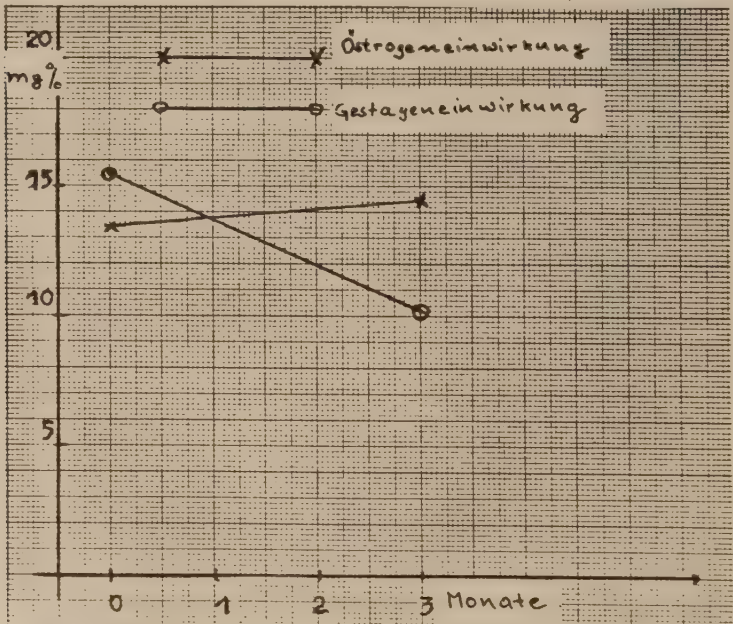
Gesamtglycerin

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

Nr.	vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	8,95	10,9	1.	20,0	7,75
2.	9,8	7,75	2.	10,0	6,26
3.	15,9	18,0	3.	10,4	6,7
4.	12,7	12,95	4.	8,5	8,05
5.	12,7	8,05	5.	19,2	6,56
6.	26,5	19,5	6.	11,3	11,9
7.	6,85	26,4	7.	25,8	13,4
8.	17,8	19,2	8.	7,15	4,5
9.	10,0	10,4	9.	11,2	9,54
10.	9,3	7,75	10.	12,1	9,25
11.	11,2	11,4	11.	20,1	8,95
12.	13,4	8,65	12.	16,85	18,6
13.	12,2	9,1	13.	22,0	17,7
14.	12,2	29,4	14.	23,8	11,3
15.	22,4	16,1	15.	15,2	9,4
16.	11,3	15,2	16.	14,9	10,9
			17.	9,85	9,4
			18.	20,4	7,3
			19.	zu wenig Serum	15,7

Mittelwert absolut $d = 1,1$
 Standartabweichung $s_d = 1,86$
 t-Test $\bar{t} = 0,59$

Mittelwert absolut $d = 5,63$
 Standartabweichung $s_d = 1,23$
 t-Test $\bar{t} = 4,57$, somit signifi



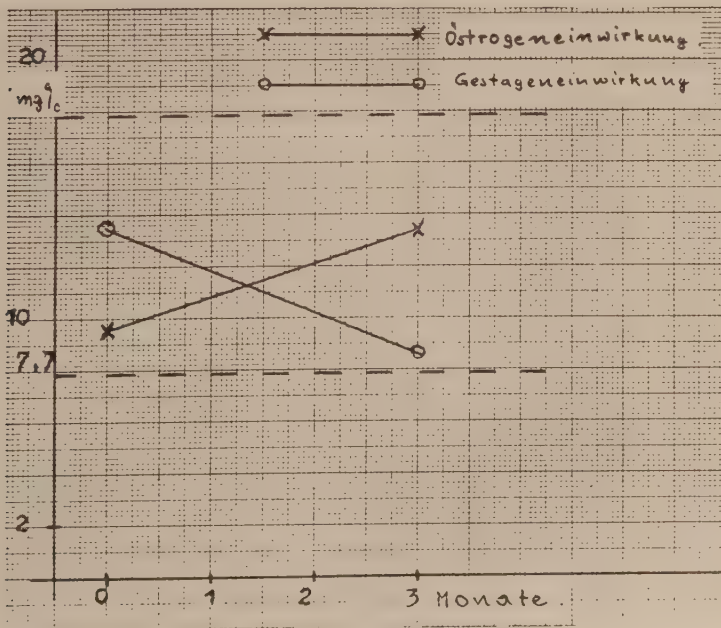
Glycerid-glycerin

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

Nr.	vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	7,29	9,95	1.	19,28	6,05
2.	9,4	6,65	2.	9,53	5,47
3.	15,29	15,34	3.	9,89	5,42
4.	11,84	11,2	4.	7,59	7,33
5.	11,89	7,11	5.	18,52	6,05
6.	24,3	18,87	6.	10,11	10,5
7.	6,45	23,44	7.	24,66	zu wenig Serum
8.	10,97	18,36	8.	6,61	3,8
9.	8,9	9,11	9.	9,8	7,98
10.	8,84	7,26	10.	10,77	8,85
11.	10,39	9,88	11.	18,74	8,28
12.	12,14	7,85	12.	15,07	16,75
13.	11,24	8,35	13.	21,18	16,4
14.	10,99	27,06	14.	22,82	10,27
15.	20,76	15,42	15.	12,84	8,15
16.	10,6	14,31	16.	13,2	10,18
			17.	8,45	8,38
			18.	18,68	6,51
			19.	zu wenig Serum	14,06

Mittelwert absolut $\bar{d} = 0,84$
 Standardabweichung $s_d = 1,68$
 t-Test $\bar{t} = 0,5$

Mittelwert absolut $\bar{d} = 5,1$
 Standardabweichung $s_d = 1,23$
 t-Test $\bar{t} = 4,15$ Somit signifikant



Neutralfette

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.)

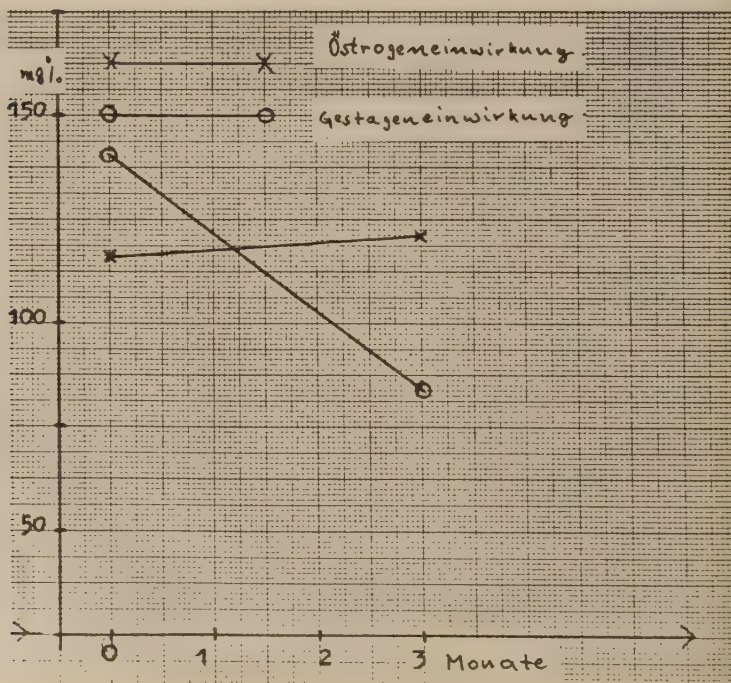
Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	70	96
2.	90,5	64
3.	147	153
4.	114	108
5.	114,5	68
6.	234	181
7.	62	226
8.	163	176
9.	86	87,5
10.	85	70
11.	100	95
12.	117	75,5
13.	108	80,4
14.	106	260
15.	199	148,5
16.	102	137

Einwirkung durch Gestagen (19

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	185	58,2
2.	92	52,5
3.	95	52
4.	73	70,5
5.	178	58,2
6.	97	101
7.	238	zu wenig S
8.	64	36,6
9.	94	77
10.	103,5	85,4
11.	180	80
12.	145	161
13.	204	158
14.	219	98,7
15.	123,5	78,5
16.	127	98
17.	81,0	80,5
18.	180	62,7
19.	zu wenig Serum	135

Mittelwert absolut $\bar{d} = 8,68$
 Standartabweichung $s_d = 16,12$
 t-Test $\bar{t} = 0,54$

Mittelwert absolut $\bar{d} = 48,92$
 Standartabweichung $s_d = 11,8$
 t-Test $\bar{t} = 4,15$ somit signifi



Gesamtlipide

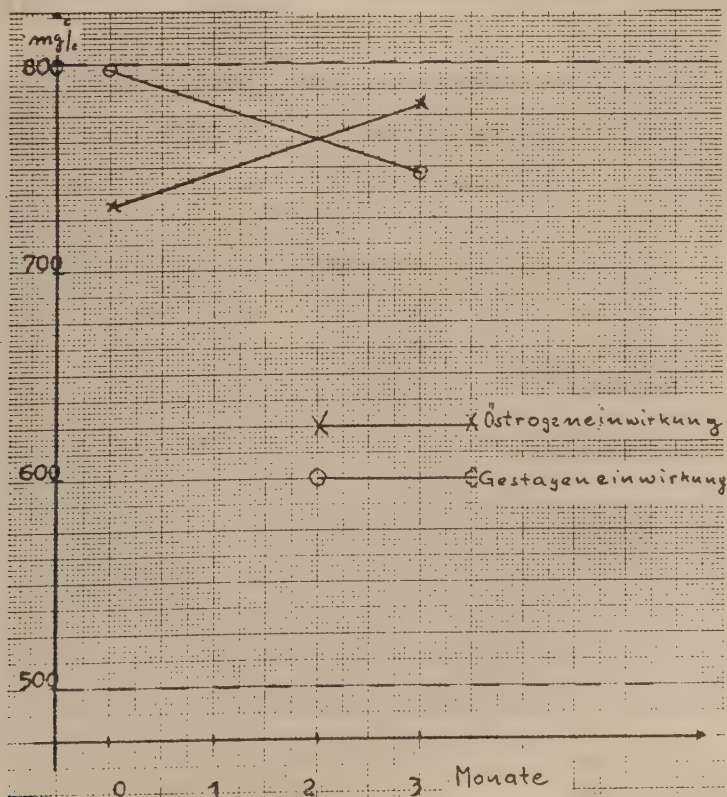
Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	565	620
2.	590	565
3.	880	890
4.	790	930
5.	790	570
6.	890	880
7.	570	745
8.	920	805
9.	410	710
10.	653	770
11.	410	625
12.	770	885
13.	800	875
14.	955	980
15.	1055	820
16.	705	760

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	955	710
2.	760	620
3.	630	660
4.	760	680
5.	825	655
6.	735	1000
7.	760	790
8.	695	785
9.	825	620
10.	605	740
11.	1100	920
12.	900	930
13.	790	700
14.	980	920
15.	690	640
16.	820	655
17.	610	720
18.	925	695
19.	760	720

Mittelwert absolut $\bar{d}$ = 42,19
 Standardabweichung s_d = 36,19
 t-Test $\bar{t}$ = 1,17

Mittelwert absolut $\bar{d}$ = 50,26
 Standardabweichung s_d = 31,57
 t-Test $\bar{t}$ = 1,59



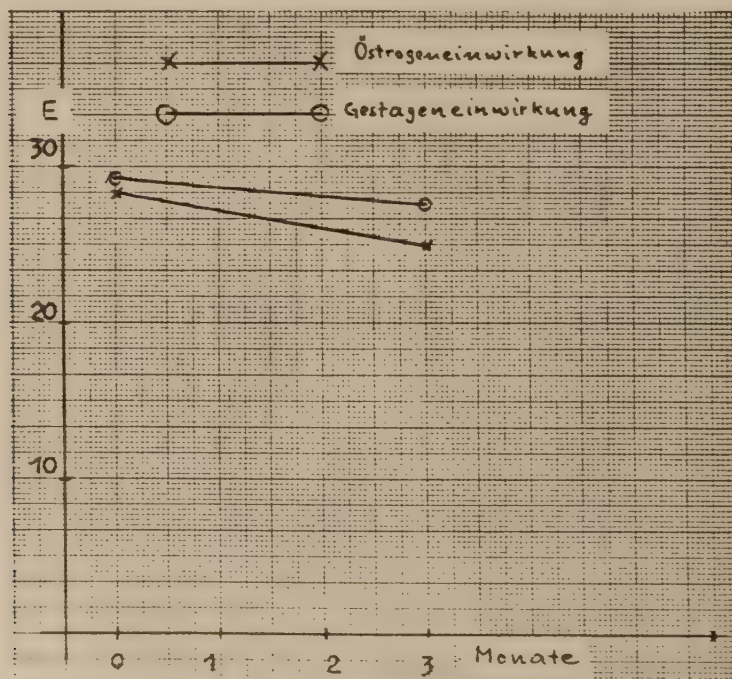
Beta-Lipoproteide

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19

Nr.	vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	23	21	1.	31	28
2.	29	16	2.	30	20
3.	30	30	3.	30	35
4.	23	40	4.	28	35
5.	30	15	5.	22	28
6.	30	30	6.	30	22
7.	22	30	7.	30	28
8.	38	24	8.	30	25
9.	21	22	9.	30	20
10.	27	22	10.	27	20
11.	24	26	11.	35	18
12.	27	30	12.	29	28
13.	25	28	13.	28	28
14.	30	25	14.	33	22
15.	22	18	15.	25	25
16.	30	21	16.	32	30
			17.	22	32
			18.	28	28
			19.	31	30

Mittelwert absolut $\bar{d}$ = 2,06
 Standardabweichung s_d = 2,09
 t-Test $\bar{t}$ = 0,99

Mittelwert absolut $\bar{d}$ = 2,58
 Standardabweichung s_d = 1,58
 t-Test $\bar{t}$ = 1,64



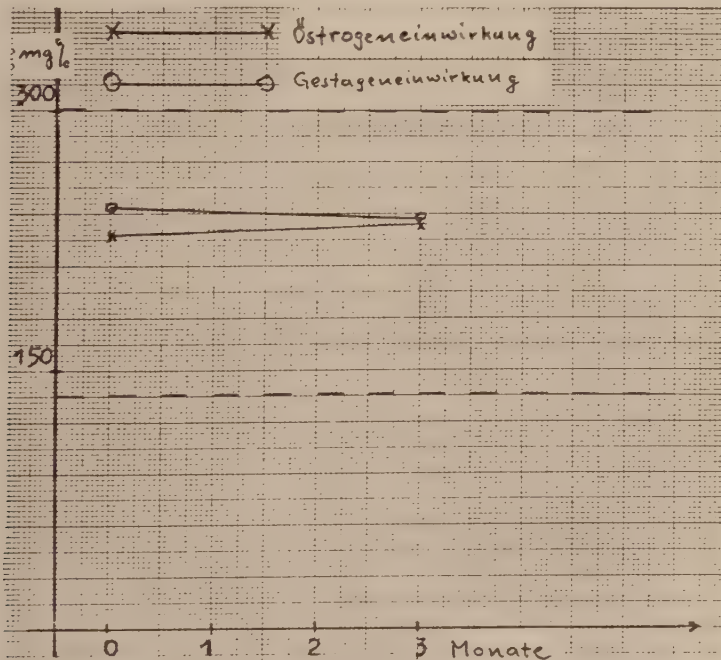
Gesamtcholesterin

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

Nr.	vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	223	188	1.	235	253
2.	196	193	2.	246	232
3.	264	232	3.	210	230
4.	208	298	4.	248	206
5.	232	183	5.	250	230
6.	326	232	6.	229	280
7.	212	238	7.	209	205
8.	278	205	8.	238	223
9.	152	216	9.	338	244
10.	205	219	10.	210	248
11.	162	204	11.	280	342
12.	242	206	12.	264	238
13.	295	248	13.	233	255
14.	250	255	14.	282	279
15.	300	260	15.	253	218
16.	244	200	16.	218	215
			17.	168	222
			18.	278	240
			19.	205	178

Mittelwert absolut $\bar{d}$ = 13,25
 Standardabweichung s_d = 12,57
 t-Test $\bar{t}$ = 1,05

Mittelwert absolut $\bar{d}$ = 2,68
 Standardabweichung s_d = 8,99
 t-Test $\bar{t}$ = 0,3



Cholesterin-ester

Einwirkung durch Östrogen (10 Pat.)

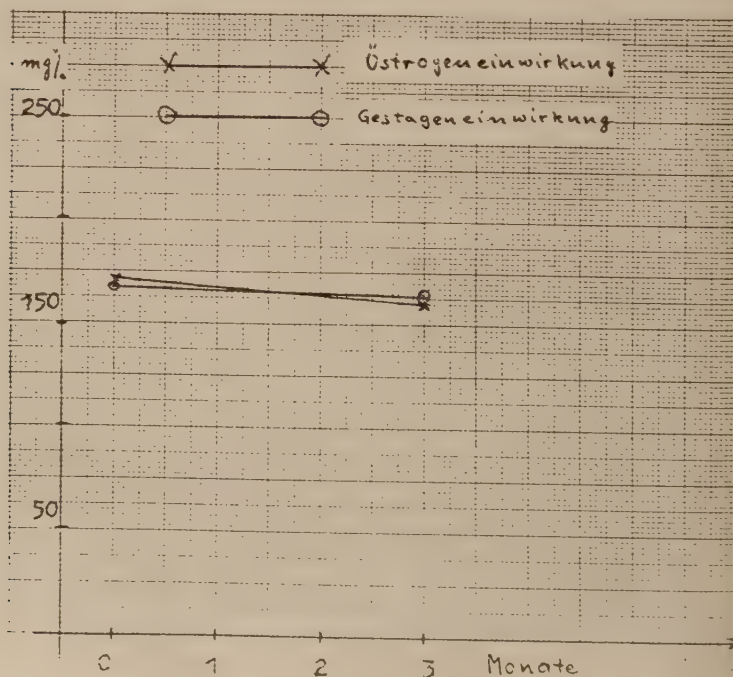
Einwirkung durch Gestagen (19)

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	130	125
2.	144	152
3.	194	192
4.	114	203
5.	159	130
6.	256	140
7.	151	204
8.	213	148
9.	95	142
10.	173	137
11.	94	141
12.	161	138
13.	196	172
14.	172	205
15.	231	186
16.	197	143

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	149	185
2.	170	145
3.	155	160
4.	195	158
5.	200	149
6.	171	130
7.	159	168
8.	171	126
9.	233	171
10.	142	195
11.	zu wenig Serum	278
12.	209	163
13.	171	183
14.	196	208
15.	166	160
16.	160	128
17.	98	160
18.	199	111
19.	135	98

Mittelwert absolut $d = 7,25$
 Standardabweichung $s_d = 13,08$
 t-Test $\bar{t} = 0,55$

Mittelwert absolut $d = 16,$
 Standardabweichung $s_d = 9,8$
 t-Test $\bar{t} = 1,69$

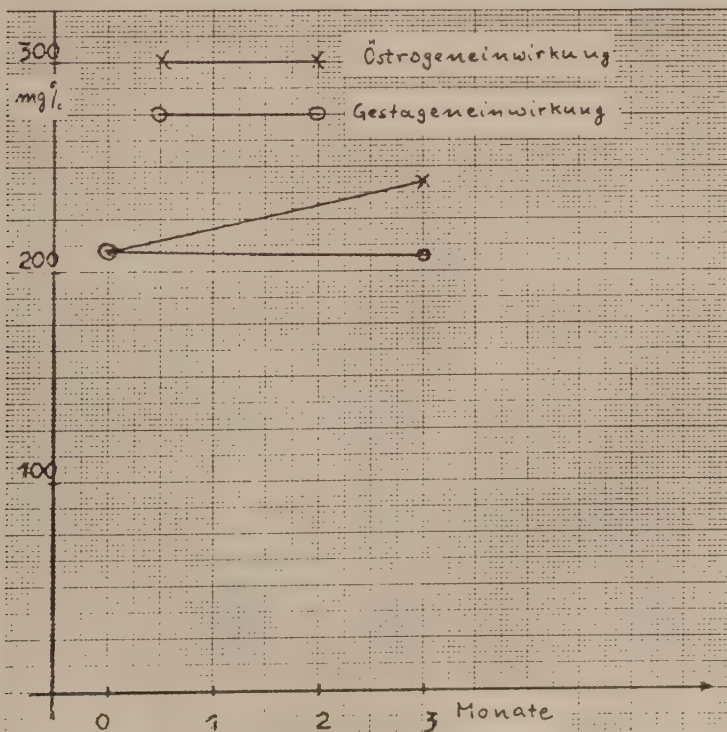


Phosphatide

Wirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

vor. Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
170	207	1.	214	180
160	185	2.	198	159
230	238	3.	215	195
210	238	4.	240	199
225	239	5.	224	225
250	216	6.	155	251
200	222	7.	172	185
229	266	8.	199	218
129	252	9.	202	196
202	236	10.	212	220
136	230	11.	235	265
223	252	12.	260	296
254	230	13.	230	240
285	341	14.	245	230
297	235	15.	185	187
228	248	16.	173	210
		17.	202	230
		18.	234	182
		19.	210	225

Mittelwert absolut $\bar{d} = 28,56$ Mittelwert absolut $\bar{d} = 4,63$
 Standardabweichung $s_d = 11,59$ Standardabweichung $s_d = 7,98$
 t-Test $\bar{t} = 2,47$ somit signifikant t-Test $\bar{t} = 0,58$



Präalbumin

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.)

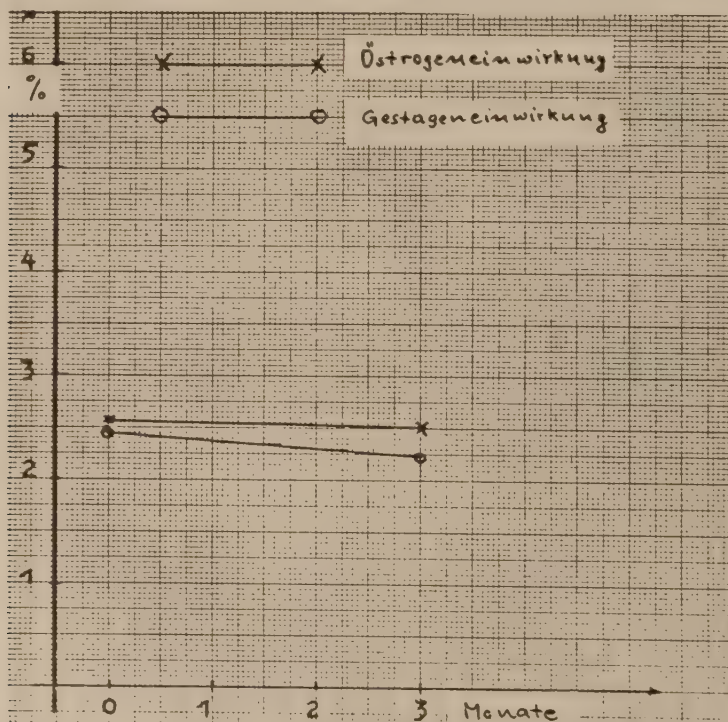
Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	5	5
2.	2	2
3.	1,5	3
4.	1	2
5.	1,5	3
6.	5	2
7.	3,5	2
8.	1,5	2,5
9.	4	2
10.	2	3
11.	3	2,5
12.	3	2
13.	2	2
14.	3,5	2
15.	2	2
16.	1,5	3

Mittelwert absolut $\bar{d} = 0,13$
 Standardabweichung $s_d = 0,34$
 t-Test $\bar{t} = 0,36$

Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	2,5	2
2.	1	2
3.	2	2,5
4.	1,5	2
5.	2	1
6.	2	1,5
7.	2	2
8.	2	2
9.	4	4
10.	2	1,5
11.	4	2
12.	5	3
13.	2,5	2,5
14.	2	2
15.	3	4
16.	2	2
17.	2,5	2,5
18.	3	2
19.	2	2

Mittelwert absolut $\bar{d} = 0,24$
 Standardabweichung $s_d = 0,19$
 t-Test $\bar{t} = 1,25$

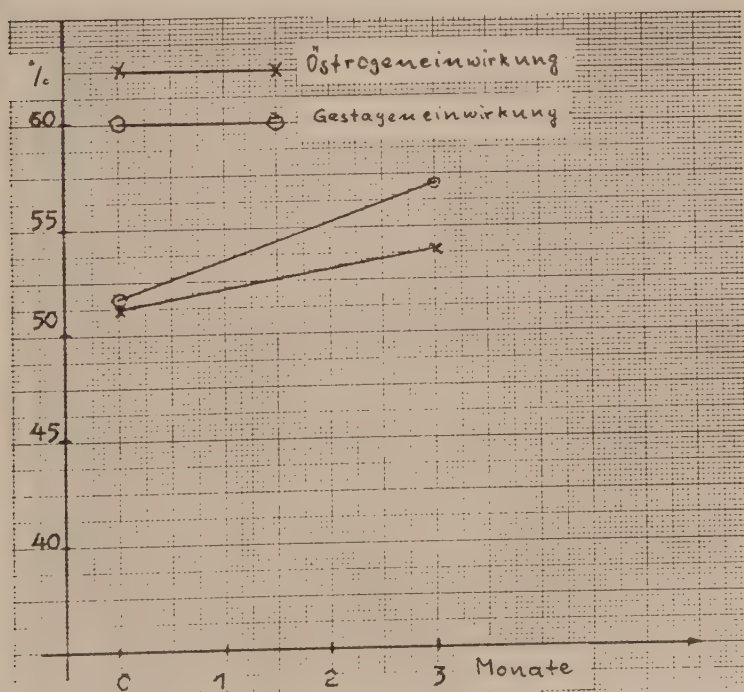


Albumin

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
51	51	1.	51	53
53	56	2.	50	54,5
50	56	3.	52	59
45	53	4.	50	62
43	56	5.	47	57,5
51	51,5	6.	53,5	56,5
59,5	57	7.	54	57
51,5	50	8.	54	58
47	53	9.	52	57
54	54	10.	49,5	49,5
49	51	11.	54	56,5
56	56,5	12.	51	58
57	52	13.	49	57
46	50	14.	46	59
53,5	64	15.	55	56
55	56	16.	45	51,5
		17.	59,5	56,5
		18.	52	58
		19.	57	62,5

Mittelwert absolut	$\bar{x} = 2,72$	Mittelwert absolut	$\bar{x} = 5,45$
Standardabweichung	$s_d = 1,14$	Standardabweichung	$s_d = 1,07$
Test $\bar{t} = 2,38$	sonit signifikant	Test $\bar{t} = 5,11$	sonit signifikant



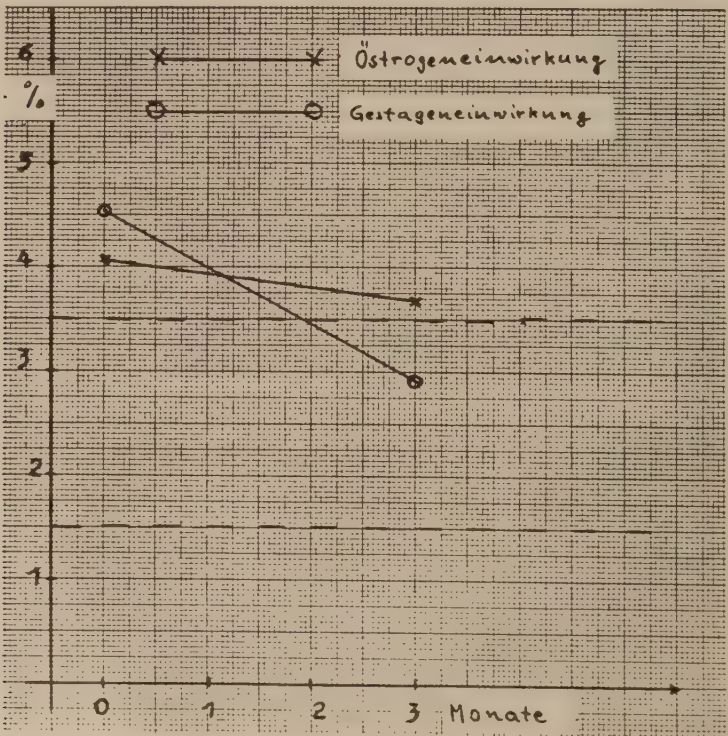
alpha₁-Globuline

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19

Nr.	vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	3	3,5	1.	4,5	3,5
2.	5	3	2.	5	3,5
3.	4	3	3.	5	3
4.	7	4	4.	4,5	3
5.	4	4	5.	5	2
6.	4	4	6.	4,5	3
7.	2	3	7.	5	3,5
8.	4	4	8.	4,5	2
9.	5	4	9.	4	3
10.	4,5	4	10.	6	5
11.	4	3,5	11.	4,5	3
12.	3	3	12.	6	3
13.	3	4	13.	4,5	2,5
14.	3	3	14.	4,5	2
15.	5	3	15.	2	2
16.	4	3	16.	5,5	3
			17.	3	3,5
			18.	4,5	2
			19.	3,5	3,5

Mittelwert absolut $d = 0,53$
 Standardabweichung $s_d = 0,28$
 t-Test $\bar{t} = 1,39$

Mittelwert absolut $d = 1,58$
 Standardabweichung $s_d = 0,23$
 t-Test $\bar{t} = 6,86$ so mit signif.



alpha₂-Globuline

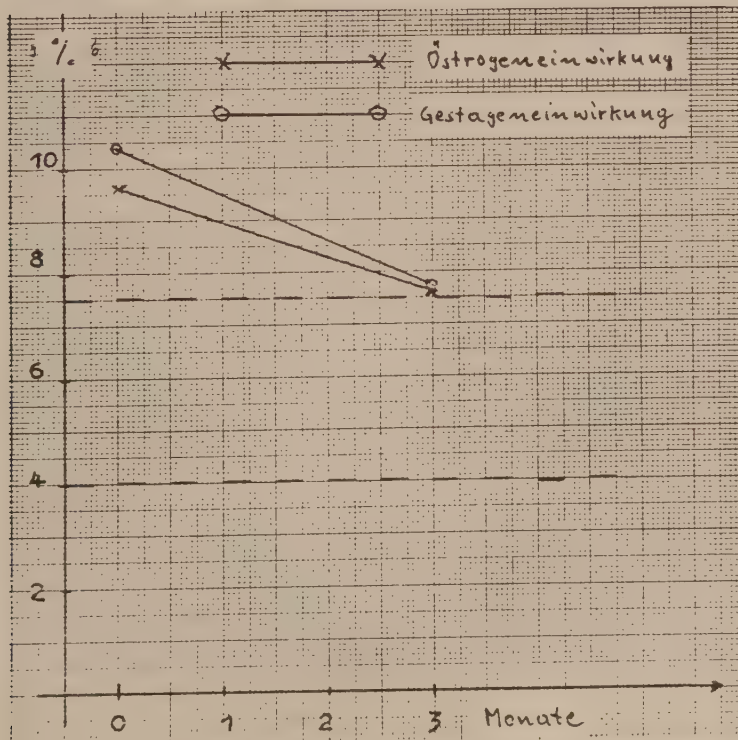
Wirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

vor Einn.	nach Einn.
8	6
9	9
9,5	6
13	8
12	7,5
8	7,5
7	6,5
11	10
12	8,5
8,5	7
12	6,5
7	8
7	10
8	7
11,5	6
9,5	8,5

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	8	6,5
2.	13	9,5
3.	9,5	7,5
4.	10	5
5.	14	9
6.	9	9
7.	8	7,5
8.	8,5	7
9.	10	7
10.	11,5	10
11.	10	9
12.	13,5	8
13.	11,5	7,5
14.	11,5	9
15.	10	6
16.	14	8
17.	6,5	7,5
18.	10,5	8
19.	8,5	6

Mittelwert absolut $\bar{d} = 1,94$
 Standardabweichung $s_d = 0,61$
 t-Test $\bar{t} = 3,17$ somit signifikant

Mittelwert absolut $\bar{d} = 2,66$
 Standardabweichung $s_d = 0,44$
 t-Test $\bar{t} = 6,0$ somit signifikant



alpha₂-Globuline

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.)

Einwirkung durch Gestagen (19

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	8	6
2.	9	9
3.	9,5	6
4.	13	8
5.	12	7,5
6.	8	7,5
7.	7	6,5
8.	11	10
9.	12	8,5
10.	8,5	7
11.	12	6,5
12.	7	8
13.	7	10
14.	8	7
15.	11,5	6
16.	9,5	8,5

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	8	6,5
2.	13	9,5
3.	9,5	7,5
4.	10	5
5.	14	9
6.	9	9
7.	8	7,5
8.	8,5	7
9.	10	7
10.	11,5	10
11.	10	9
12.	13,5	8
13.	11,5	7,5
14.	11,5	9
15.	10	6
16.	14	8
17.	6,5	7,5
18.	10,5	8
19.	8,5	6

Mittelwert absolut $\bar{d} = 1,94$

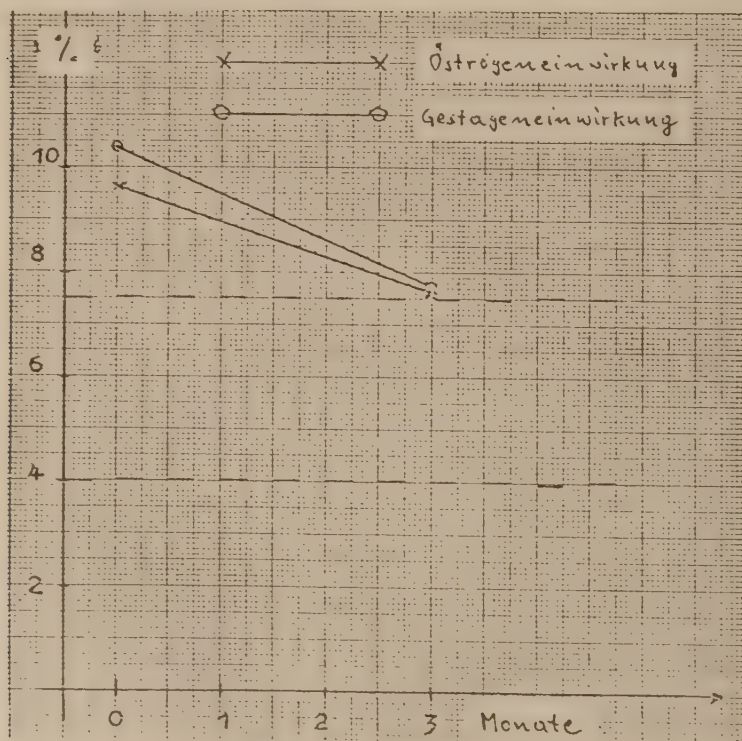
Standartabweichung $s_d = 0,61$

t-Test $\bar{t} = 3,17$ somit signifikant

Mittelwert absolut $\bar{d} = 2,66$

Standartabweichung $s_d = 0,44$

t-Test $\bar{t} = 6,0$ somit signifi



beta-Globuline

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.)

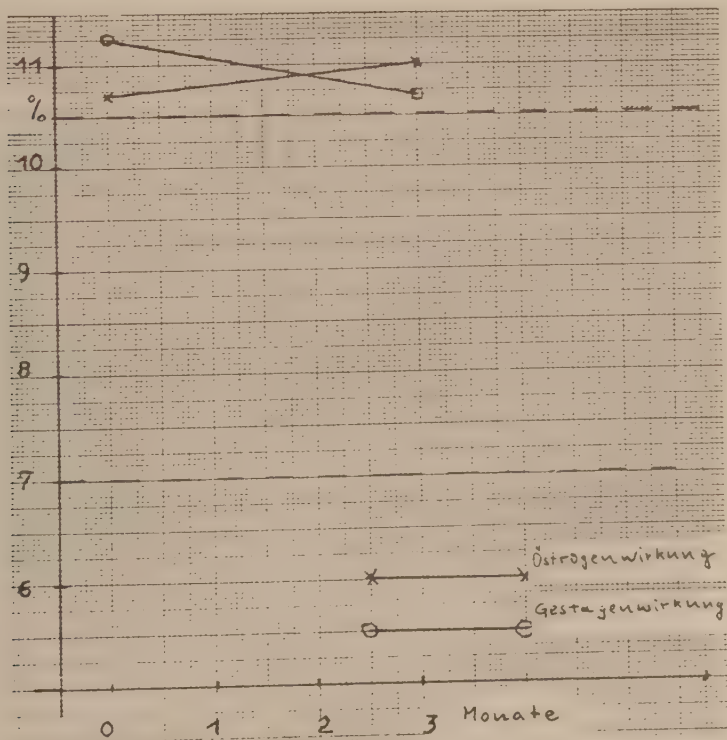
Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

r.	vor Einn.	nach Einn.
.	9	11,5
.	9	10
.	12,5	11
.	12	11
.	9,5	10
.	11,5	10
.	10	9,5
.	9,5	11
.	13	12
0.	9	10
1.	12	13
2.	10	12
3.	10	13
4.	11,5	14
5.	12	8
6.	11	10

Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	10	9,5
2.	14	13
3.	10,5	8
4.	11,5	9
5.	12	11
6.	10	11
7.	12	9
8.	12	12
9.	11	11
10.	12	11
11.	9,5	10,5
12.	10	13
13.	11	8,5
14.	12	11
15.	11	10,5
16.	14	12
17.	8,5	11
18.	11	10,5
19.	12	12

Mittelwert absolut $d = 0,28$
 Standardabweichung $s_d = 0,47$
 t-Test $\bar{t} = 0,6$

Mittelwert absolut $d = 0,55$
 Standardabweichung $s_d = 0,37$
 t-Test $\bar{t} = 1,48$



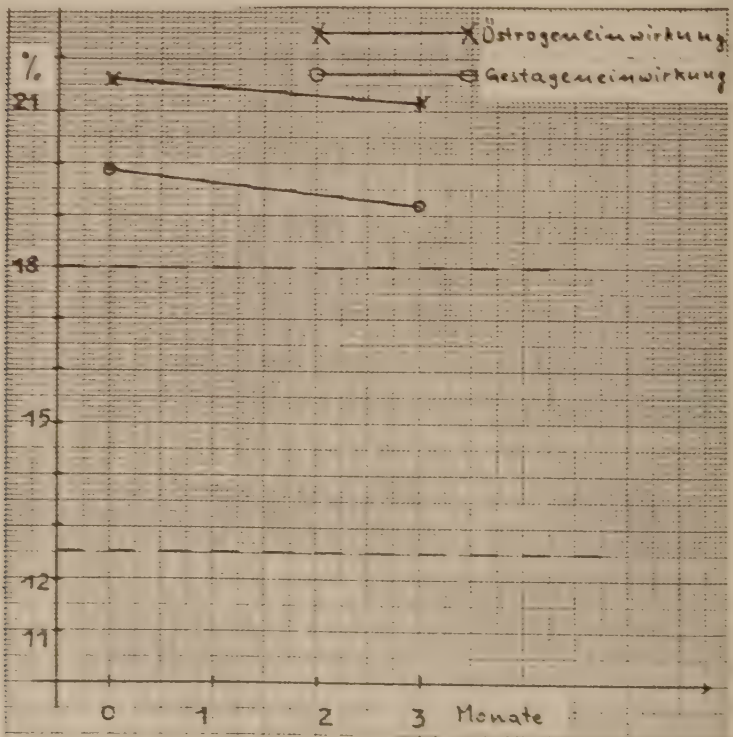
gamma-Globuline

Einwirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

Nr.	vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
1.	24	23	1.	19,5	
2.	22	20	2.	17,5	
3.	22,5	21	3.	20	
4.	22	22	4.	19	
5.	28	19,5	5.	19,5	
6.	20,5	25	6.	19	
7.	18	22	7.	21	
8.	22,5	22,5	8.	19	
9.	19	20,5	9.	18	
10.	22	22	10.	23	
11.	20	23,5	11.	19	
12.	21	18,5	12.	16,5	
13.	21	19	13.	21	
14.	28	24	14.	19	
15.	16	17	15.	18,5	
16.	19	19,5	16.	18	
			17.	24	
			18.	19,5	
			19.	14	

Mittelwert absolut $\bar{d} = 0,41$
 Standardabweichung $s_d = 0,8$
 t-Test $\bar{t} = 0,51$

Mittelwert absolut $\bar{d} = 0,63$
 Standardabweichung $s_d = 0,56$
 t-Test $\bar{t} = 1,13$



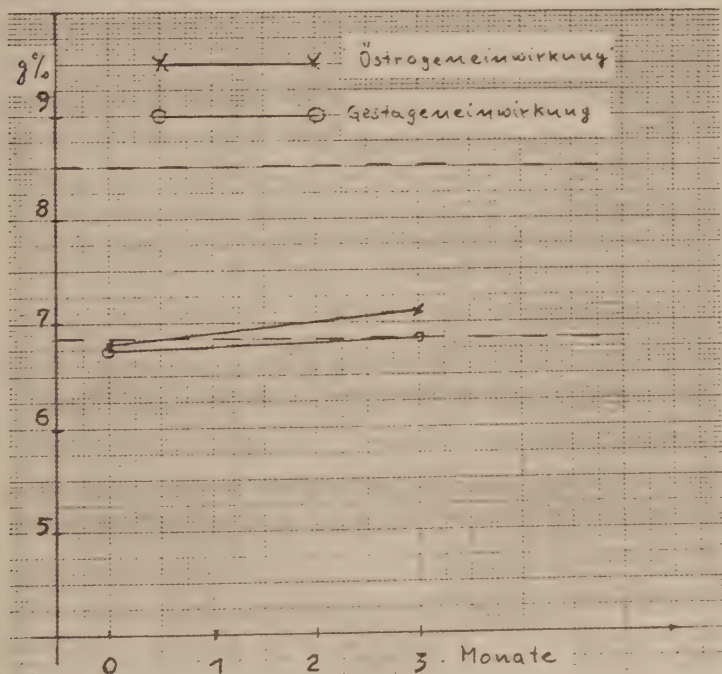
Gesamt-Mittel

Wirkung durch Östrogen (16 Pat.) Einwirkung durch Gestagen (19 Pat.)

vor Einn.	nach Einn.	Nr.	vor Einn.	nach Einn.
6,5	7,2	1.	6,5	6,7
6,3	7,7	2.	6,65	6,65
6,65	7,25	3.	6,55	6,65
6,1	7,49	4.	6,85	7,15
7,05	7,7	5.	7,01	6,84
8,05	6,7	6.	6,25	7,4
6,8	6,5	7.	6,5	7,45
7,45	7,15	8.	5,95	7,53
6,1	7,25	9.	7,05	7,05
6,65	7,15	10.	7,05	6,9
6,65	6,85	11.	6,5	6,25
6,91	7,25	12.	6,85	6,1
6,66	7,2	13.	7,05	7,8
7,5	7,4	14.	7,55	7,0
6,5	6,3	15.	7,45	7,2
6,5	7,3	16.	6,7	6,33
		17.	7,05	6,3
		18.	7,26	6,49
		19.	6,3	6,1

Mittelwert absolut $\bar{x} = 0,33$
 Standardabweichung $s_d = 0,17$
 t-Test $\bar{x} = 1,87$

Mittelwert absolut $\bar{x} = 0,07$
 Standardabweichung $s_d = 0,15$
 t-Test $\bar{x} = 0,5$



Ergebnisse:

Die Mittelwerte der einzelnen Komponente des Fettstoffwechsels sowie des Proteinstoffwechsels wurden unter Östrogenwirkung und Gestagenwirkung graphisch dargestellt.

Freies Glycerin:

Unter Östrogeneinwirkung blieb das freie Glycerin im Bereich der Norm, ebenso unter Gestageneinwirkung.

Gesamtglycerin:

Unter Einwirkung von Östrogen blieb das Gesamtglycerin im Bereich der Norm, unter Gestagenwirkung trat eine signifikante Erniedrigung auf.

Glyceridglycerin:

Unter Östrogeneinnahme blieb das Glycidridglycerin im Bereich der Norm, unter Gestageneinnahme kam es zu einer signifikanten Erniedrigung.

Neutralfette:

Unter Östrogeneinnahme blieben die Neutralfette im Bereich der Norm, unter Gestageneinwirkung trat eine signifikante Erniedrigung auf.

Gesamtlipide:

Unter Östrogenwirkung und auch unter Gestagenwirkung blieben die Gesamtlipide im Bereich der Norm.

Betalipoproteide:

Es trat unter Östrogen- als auch unter Gestageneinwirkung keine signifikante Änderung der Betalipoproteide auf.

Gesamtcholesterin:

Unter Östrogeneinwirkung sowie unter Gestageneinwirkung trat bei Gesamtcholesterin keine signifikante Änderung auf.

Cholesterinester:

Unter Östrogeneinwirkung sowie unter Gestageneinwirkung

trat bei Cholesterinester kein signifikanter Unterschied auf.

Phosphatide:

Unter Östrogeneinwirkung kam es bei Phosphatiden zu einer signifikanten Erhöhung, unter Gestageneinwirkung trat kein signifikanter Unterschied auf.

Präalbumin:

Unter Östrogeneinwirkung als auch unter Gestageneinwirkung trat keine signifikante Änderung bei Präalbumin auf.

Albumin:

Unter Östrogeneinwirkung trat eine signifikante Erhöhung bei Albumin auf. Unter Gestageneinwirkung bei Albumin ebenfalls eine signifikante Erhöhung auf.

Alpha 1 - Globuline:

Unter Östrogeneinwirkung trat bei Alpha 1 - Globulinen kein signifikanter Unterschied auf, unter Gestageneinwirkung kam es zu einer signifikanten Erniedrigung von Alpha 1 - Globulinen.

Alpha 2 - Globuline:

Unter Östrogeneinwirkung als auch unter Gestageneinwirkung kam es zu einer signifikanten Erniedrigung von Alpha 2 - Globulinen.

Beta - Globuline:

Unter Östrogeneinwirkung und unter Gestageneinwirkung kam es bei Beta - Globulinen zu keiner signifikanten Veränderung.

Gamma - Globuline:

Unter Östrogeneinwirkung und unter Gestageneinwirkung kam es bei Gamma - Globulinen zu keiner signifikanten Veränderung.

Gesamteiweiss:

Unter Östrogeneinwirkung und unter Gestageneinwirkung kam

es zu keiner signifikanten Veränderung bei Gesamteiweiss.

Zusammenfassend ergaben sich also signifikante Unterschiede bei:

- a) unter der Einwirkung von Östrogenen bei:
 - 1) Phosphatiden in Form einer Erhöhung
 - 2) Albumin in Form einer Erhöhung
 - 3) Alpha 2 - Globuline in Form einer Erniedrigung
- b) unter der Einwirkung von Gestagenen bei:
 - 1) Gesamtglycerin in Form einer Erniedrigung
 - 2) Glyceridglycerin in Form einer Erniedrigung
 - 3) Neutralfette in Form einer Erniedrigung
 - 4) Albumin in Form einer Erhöhung
 - 5) Alpha 1 - Globuline in Form einer Erniedrigung
 - 6) Alpha 2 - Globuline in Form einer Erniedrigung.

Diskussion der signifikant veränderten Werte

Die Wirkung weiblicher Sexualhormone auf die Serumlipide wurde 1969 erstmalig in Deutschland von Burger et alii (20) beschrieben. Dabei wurde eine Gruppe von 28 unbehandelter und gesunder Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren drei Monate lang mit dem Ovulationshemmer Eugynon behandelt. Es fanden sich signifikante Erhöhungen des Gesamtcholesterins, der Cholesterinester, der Phosphatide und der aus Glyceridglycerin bestimmten Neutralfette. Die Gesamtlipide, das freie Cholesterin, die Beta-Lipoproteide und das freie Glycerin zeigten keine Beeinflussung.

Phosphatide:

Bei der jetzigen Untersuchung kam es bei einer über drei Monate anhaltenden Behandlung mit Östrogenen zu einer signifikanten Erhöhung der Phosphatidwerte. Dies deckt sich mit der Anschauung von Biermann (10) und Furmann (45), die

ebenfalls zeigten, dass Östrogene die Serumphospholipide erhöhten, dabei aber den Gesamtcholesterin-Phospholipoidquotienten senken. Im Gegensatz dazu steht die Untersuchung von Markl (88), der unter Östrogenbehandlung keine signifikante Erhöhung der Phospholipide fand.

Da die Phospholipidkonzentration mitverantwortlich ist für die Lipidpartikelgrösse und auch für den Lösungszustand der Zellfette (Schettler) (124), ist das Verhalten der Phospholipide und des Gesamtcholesterin-Phospholipoidquotienten von Wichtigkeit. Die Phospholipide können als kolloidale Stabilisatoren für Cholesterin gelten. Somit ist ein relativer Mangel an Phospholipiden gleichbedeutend mit einer Erhöhung des Gesamtcholesterin-Phospholipoidquotienten und begünstigt die Cholesterinablagerung und damit die Entstehung einer Arteriosklerose. (Ahrens et alii zitiert bei Davis et alii) (33).

Glycerin:

Gesamtglycerin und Glyceridglycerin sind in der vorliegenden Arbeit unter Gestageneinwirkung signifikant erniedrigt. Diese Ansicht deckt sich mit der Veröffentlichung von Gilfrich et alii (48), welche eine Verringerung des Serumtriglyceridspiegels durch ein Depotgestagen fanden. Glueck et alii (49) geben an, dass gestagenhaltige Präparate bei Hyperlipoproteinämien vom Typ V den Triglyceridspiegel signifikant senken. Im Gegensatz zu diesen Anschauungen stehen die meisten Untersuchungsgruppen, die sich in einer Erhöhung des Serumtriglyceridspiegels durch orale Kontrazeptiva einig sind. (Aurell und Cramér (5), Aurell, Cramér und Rybo (4), Biermann (10), Sachs et alii (117), Stokes und Wynn (136), Wynn (151), Wynn und Doar (149), Wynn, Doar, Mills und Stokes (150), Barton et alii (6))

Serumproteide:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Serumproteine durch

eine CAF-Elektrophorese aufgetrennt, während in der Literatur durchwegs die Papierelektrophorese benutzt wurde. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Erhöhung von Albumin durch Östrogene sowie eine signifikante Erniedrigung der Alpha 2 - Globuline durch Östrogene. Unter Gestageneinwirkung kam es ebenfalls zu einer signifikanten Erhöhung von Albuminen sowie zu einer signifikanten Erniedrigung von Alpha 1 und Alpha 2 - Globulinen. In der Literatur gibt es sehr unterschiedliche Aussagen über den Einfluss von Östrogenen und Gestagenen auf die Serumproteine. So berichtet nur Markl (88) über eine Erhöhung der Albumine durch Östrogene, während Musa (97) eine Erniedrigung der Albumine durch Östrogene fand, während Gilfrich et alii (48), Musa et alii (97), Robertson (111) sowie Seal und Doe (119) eine Erniedrigung der Albumine durch Gestagene fanden. Bei Alpha 1 - Globulinen zeigte nur Markl (88) eine signifikante Erniedrigung durch Östrogene. Bei Alpha 2 - Globulinen zeigen ebenfalls Markl (88) eine Erniedrigung der Werte durch Östrogene, während Gilfrich et alii (48) und Dormann und Griffels (40) eine Erniedrigung durch Gestagene sahen.

Zusammenfassung

Zwei Untersuchungsgruppen von aus den verschiedensten Indikationen hysterektomierten und gleichzeitig ovariectomierten Frauen wurden gebildet. Davon erhielt die eine Gruppe über drei Monate lang täglich die im Ovulationshemmer Eugynon vorliegende Östrogenmenge von 0,05 mg Äthinylöstradiol, sowie die andere Gruppe über drei Monate lang täglich die vorliegende Gestagenmenge von 0,5 mg Norgestrel.

Es wurden folgende Serumfraktionen bestimmt:

Gesamtlipide, Gesamtcholesterin, freies Cholesterin, Cholesterinester, Phospholipide, Beta-Lipoproteide, Gesamtglycerin, freies Glycerin, Glyceridglycerin (entsprechend Neutralfette), Gesamtprotein, Präalbumin, Albumin, Alpha 1 und Alpha 2 - Globulin, Beta-Globulin, Gamma-Globulin.

Die Behandlung mit Östrogen zeigte eine signifikante Erhöhung der Phosphatide, der Albumine und eine signifikante Erniedrigung der Alpha 2 - Globuline.

Unter der Einwirkung von Gestagen kam es zu einer signifikanten Erniedrigung von Gesamtglycerin, Glyceridglycerin, der Neutralfette und bei den Serumproteinen zu einer signifikanten Erhöhung von Albumin und einer signifikanten Erniedrigung von Alpha 1 und Alpha 2 - Globulinen.

Literaturverzeichnis

- (1) Adams, J.H.,
Mitchell, J.R.A.
Soppitt, G.D. Effect of oral Contraceptives
on Lipoprotein Lipase Activity
and Platelet Stickiness
Lancet II (1970) 333 - 335
- (2) Adlercreutz, H.,
Eisalo, A.,
Heino, A.,
Luukkainen, T.,
Penttilä, J.,
Saukkonen, H. Investigations on the Effect of
an oral Contraceptive and its
ponents on Liver function, Serum
Proteins, Copper, Coeruloplasma
and gamma-Glutamyl-Peptidase in
Postmenopausal women.Scand.
J. Gastroent. 3 (1968) 273-284
- (3) Alvarez, R.R. de,
Gaiser, D.F.,
Simkins, D.M.,
Smith, E.K.,
Bratvold, G.E. Special studies of serum lipids
in normal human pregnancy
Amer.J.Obstet.Gynec. 77, 743-749
(1959)
- (4) Aurell, M.,
Cramér, K.,
Rybo, G. Serum lipids and Lipid proteins
during long-term administration
of an oral contraceptive
Lancet 1966 I, 291-293
- (5) Aurell, M.,
Cramér, K. Oral contraceptives and serum
lipids
Lancet 1966 II, 1314
- (6) Barton, G.M.G.,
Freeman, P.R.,
Lawson, J.P. Oral contraceptives and serum
J.obstet.Gynaec.Brit.Commonweal.
77, 551-554 (1970)
- (7) Beal, R.W.,
Read, W.M.F.,
Turbey, P.A. Neutrophil alkaline phosphatase
in pregnancy
J.clin.Path. 20. (1967), 749
- (8) Bell, E.T.,
Lorraine, J.A. Urinary steroid and gonadotropin
excretion in women following long
term use of oral contraceptive
Lancet 1967/II, 442
- (9) Beller, F.K.,
Böttcher, H.-D. Moderne Kontrazeption
G.Thieme Verlag Stuttgart 1975
- (10) Bierman, E.L. Oral contraceptives, Lipoproteins
and lipid transport
in: Metabolic Effects of Gonadal
Hormones and Contraceptive Steroids
Ed. by Salhanick, Kipnis, Wiele.
Plenum Press, N.Y., London 1969

- (11) Bockner, V.,
Roman, W. The influence on the binding
 capacity of serum proteins.
 Med.J.Aust. 1967/2, 1187

- (12) Bottermann, P.,
Dieterle, P.,
Hochheuser, W.,
Horn, K.,
Kopetz, K.,
Schleypen, K.,
Schwarz, K.,
Scriba, P.C. Zur Frage der endokrinen Nebenwirkun-
 gen von Ovulationshemmern
 Münch.med.Wschr. 109 (1967) 685

- (13) Borglin, N.E.,
Nyman, M. Effects of estrogens on the haptoglobulin level in the blood
 Scand.J.clin. Lab.Invest. 13 (1961),
 107

- (14) Brakman, P.,
Astrup, T. Effects of female hormones used as
 oral contraception on the fibrinolytic system in blood.
 Lancet 1964/II, 10

- (15) Brakman, P.,
Albrechtsen, O.K.,
Astrup, T. Coagulation, fibrinolysis and oral
 contraceptives
 J.Amer.med.Ass. 199 (1967), 69

- (16) Brody, S.,
Högdahl, A.M.,
Nilsson, L.,
Svanborg, A.,
Vikroth, O. The effect of some ovulation inhibitors on the lipid metabolism
 Acta med.scand. 179, 501 (1966)

- (17) Brody, S.,
Kerstell, J.,
Nilsson, L.,
Svanborg, A. The effects of some ovulation inhibitors on the different plasma
 lipid fractions
 Acta med. scand. 183 (1968), 1

- (18) Buchler, D.,
Warren, J.C. Effects of estrogen on glucose
 tolerance
 Amer.J.Obstet.Gynec. 95 (1966), 479

- (19) Burger, H.,
Keller, L. Untersuchungen über den Lipidstoffwechsel im Blutserum und in der Gebärmutter-
 mutterschleimhaut bei der Frau im Verlauf des Menstruationszyklus
 Zschr.Gebh.u.Gyn. 165, 16-35 (1966)

- (20) Burger, H.,
Florian, H.J.,
Holzmann, G. Über die Beeinflussung der Serumlipide gesunder Frauen durch Ovulationshemmer
 Zschr.Gebh.u.Gynäk. 170 (1969) 1-14

- (21) Burger, H.,
Florian, H.J.,
Pesendorfer, H. Über das Verhalten des Serumlipid-
stoffwechsels unter der Geburt
Arch.Gynäk. 208, 203-214 (1970)
- (22) Burton, J.L. Effect of oral contraceptives on
erythrocyte sedimentation rate in
young women
Brit.med.J. 1967/3, 214
- (23) Burton, J.L. Effect of oral contraceptives on
haemoglobin, packed-cell volume,
serum-iron, and total iron-binding
capacity in healthy women
Lancet, 1967/I, 978
- (24) Burton, J.L.,
London, N.B.,
Wilson, A.T. Urinary coproporphyrin excretion
hepatic function in women taking
contraceptives
Lancet 1967/II, 1326
- (25) Campbell, R.C. Statistische Methoden für Biologie
und Medizin
G.Thieme Verlag Stuttgart 1971
- (26) Cargille, C.M.,
Ross, G.T. Oral contraception and follicle
stimulating hormone
Lancet 1968/I, 924
- (27) Carol, W.,
Hempel, E.,
Klinger, G.,
Bünning, S. Der Einfluss der zyklischen Ovosin-
Therapie auf die Plasmalipidfraktion
freies Cholesterin, Gesamtcholesterin
und die Phospholipide
Endokrinologie 57 (1970) 108-114
- (28) Carruthers, M.E.,
Holbs, C.B.,
Warren, L. Raised serum copper and caeruloplasmin
levels in subjects taking oral con-
traceptives
J.clin.Path. 19 (1966) 498
- (29) Chabrol, E.,
Charonnat, R. Une nouvelle réaction pour l'étude
des lipides
Bull.Trav.Soc. Pharm. 8, 173 (1964)
- (30) Collins, W.P.,
Koullapis, E.N.,
Ferguson, K.M.,
Biswas, S.,
Sharples, M.J.,
Sommerville, J.F. Acta endocrin (Kbh.) 75 (1974) 38
- (31) Cox, D.W. Factors influencing serum caerulo-
plasmin levels in normal individuals
J.Lab.clin.Med. 68 (1966) 893

- (32) Dalderup, L.M.,
Doornbos, R. Oral contraceptives and serum-
cholesterol
Lancet 1968/I 755
- (33) Davis, M.E.,
Jones, R.J.,
Jarolim, C. Longterm estrogen substitution and
atherosclerosis
Amer.J.Obstet.Gynec. 82,1003-1015 (1961)
- (34) Dickey, R.P.,
Dorr II, C.H. Oral Contraceptives Selection of the
proper Pill
Obstet. u.Gynec. 33 (2) 273 (1969)
- (35) di Paola, G.,
Puchulu, F.,
Robin, M.,
Nicholson, R.,
Marti, M. Oral contraceptives and carbohydrate
metabolism
Amer.J.Obstet. Gynec. 101 (1968), 206
- (36) Diszfalusy, E.,
Goebelsmann, U.,
Johannisson, E.,
Trillinger, K.G.,
Wide, L. Acta Endocrin. (Kbh) 62 (1969) 679
- (37) Doe, R.P.,
Mellinger, G.T.,
Straim, W.R.,
Seal, K.S. Estrogen dosage effects on serum
proteins: A longitudinal study
J.clin.Endocr. 27 (1967) 1081
- (38) Döring, G.K. Empfängnisverhütung
G.Thieme - Verlag Stuttgart 1975
- (39) Dokumor, S.J. Serum copper and pregnancy
Amer.J.obstet.Gynec. 101 (1968), 217
- (40) Dormann, R.E.,
Griffels, G. Das Verhalten der Glutamat-Pyruvat-
Transaminase, Aldolase, beta-Glukuronida-
se und des Eiweisspektrums unter der
Einwirkung eines Ovulationshemmers
Med.Klin. 60,1944 (1965)
- (41) Eggstein, M.,
Kreutz, F.H. Eine neue Bestimmung der Neutralfette
im Blutserum und Gewebe. 1. Mitteilung
Klin.Wschr. 44, 262-267 (1966)
- (42) Eggstein, M. Eine neue Bestimmung der Neutralfette
im Blutserum und Gewebe. 2. Mitteilung
Klin.Wschr. 44 267 - 273 (1966)
- (43) Frerichs, H.,
Grote, S.,
Severidt, E.,
Creützfeldt, W. Änderungen der Glucoseassimilation
im Verlauf des Menstruationszyklus und
während der Behandlung mit einem Ovu-
lationshemmer
12.Symp. Endokr. (Berlin-Heidelberg-
New York 1966)

- (44) Furman ,R.H.,
Howard,R.P. The influence of gonadal hormones
on serum lipids and lipoproteins.
Studies in normal and hypogonadal
subjects.
Ann.Int.Med. 47, 969-977 (1957)
- (45) Furman,R.H. Gonadal steroid effects on serum
lipids.
in: Metabolic Effects of Gonadal
Hormones and Contraceptive Steroids
Ed.by Salhanick, Kipnis,Wiele
Plenum Press N.Y. London 1969 p. 264
- (46) Gault,M.H.,
Stein,J.,
Aronoff,A. Serum ceruloplasmin in hepatobiliary
and other disorders:significance of
abnormal values.
Gastroenterology 50 (1966) 8
- (47) Gershberg,H.,
Hulse,M.,
Javier,Z. Hypertriglyceridemia during treatment
with estrogen and oral contraceptives.
An alteration in hepatic function.
Obstet. and Gynec. 31, 186-189 (1968)
- (48) Gilfrich,H.J.,
Nieschlag,E.,
Dudeck,J.,
Overzier,C. Norethisteronönanthate.
Dtsch.med.Wschr. 94,2473 (1969)
- (49) Glueck,C.J.,
Brown,W.V.,
Levy,R.I.,
Greten,H.,
Fredrickson,D.S. Amelioration of hypertriglyceridemia
by progestational drugs in familial
type-V hyperlipoproteinaemia
Lancet 1969,I, 1290
- (50) Goldsmith,N.F.,
Bamberger,J.P. Mineral changes after norethynodrel
Lancet 1967/II, 567
- (51) Goldstein,D.P. Neutrophil alkaline phosphatase
activity in patients with chorionic
cinoma and related trophoblastic
undelivered hydatiform mole, and
normal pregnancy
Amer.J.Obstet.Gynec. 92 (1965),
- (52) Goldzieher,J.W.,
Buerra,C.,
Gual,C.,
Livingston,N.B.,
Maqueo,M.,
Moses,L.E.,
Tietze,C. New oral contraceptive.Sequential
estrogen and progestin.
Amer.J.Obstet.Gynec. 90 (1964) 443
- (53) Goolden,A.W.G.,
Gartside,J.M.,
Sanderson,C. Thyroid status in pregnancy and
women taking oral contraceptives.
Lancet 1967/I , 12

- (54) Handbuch der Experimentellen Pharmakologie
Band XXII/1 1968
- (55) Halsted, J.A., Plasma zinc and copper in pregnancy
Hackley, B.M., and after oral contraceptives
Smith, J.C.
- (56) Heftmann, E. Steroid Biochemistry
Academic Press N.Y. London 1970
- (57) Hillmer, T., Kohlenhydratstoffwechseleränderungen
Frerichs, H., während der Behandlung mit einem Ovula-
Haller, J., tionshemmer (Eugynon)
Creutzfeldt, W. 3. Dtsch. Diabetes Kongr. Göttingen 1968
- (58) Hillmer, T., Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel-
Frerichs, H., veränderungen während der Behandlung
Haller, J., mit einem Ovulationshemmer (Eugynon^R)
Creutzfeldt, W. Diabetologia 5 (1969) S.129 H.2.
- (59) Hoeflmayr, J., Eine rasch durchführbare Methode
Fried, R. zur Bestimmung des freien Choleste-
rins
Med. Welt 38, II, 2015 (1964)
- (60) Hoeflmayr, J., Eine Methode zur routinemässigen
Fried, R. Bestimmung des Lipoidphosphors und
den Phosphatiden
Med. u. Ern. 7, 9 (1966)
- (61) Hoffmann, F., Untersuchungen über die hormonale
Kayser, W., Steuerung der Ovulation bei der
Bergk, K.H. Frau
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30
(1970) 347
- (62) Hollander, C.S., Effect of an ovulatory suppressant
Garcia, A.M., on the serum protein-bound iodine
Sturgis, S.H., and the red-cell uptake of radio-
Selenkow, H.A. active triiodothyronine
New Engl. Med. 269 (1963), 501
- (63) Hønger, P.E., Albumin metabolism and oral contra-
Rossing, N. ception
Clin. Sci 36 (1969) 41-45
- (64) Javier, Z., Ovulatory suppressants, estrogens
Gershberg, H., and carbohydrate metabolism
Hulse, M. Metabolism 17 (1968) 443
- (65) Jipp, P. Plasmaphosphatide und orale Ovula-
tionshemmer
Klin. Wschr. 48 (1970) 1418-1420

- (66) Kaffarnik, Lehnert, H., Meyer-Bertenrath, J.G., Zöfel, P., Karsznia, R. Untersuchungen der Plasmalipide vor und nach sechsmonatiger oraler Behandlung mit Ovulationshemmern
Klin.Wschr. 48 (1970) 439-441
- (67) Kappas, A. Biologic actions of some natural steroids on the liver
New Engl.J.Med. 278 (1968), 378
- (68) Kattermann, R. Vorkommen, Nachweis und diagnostische Bedeutung der Lipide im Blut
Aktuelle Diagnostik, Boehringer 1970
- (69) Keller, P.J. Medikon 3 (1974) 23
- (70) Kesserü, E., Larranaga, A., Hurtado, H., Benavides, G. Int.J.Fert. 17 (1972) 17
- (71) Kleiner, G.J., Kresch, L., Arias, I.M. Studies on hepatic excretory function II. The effect of norethynodrel and mestranol on bromsulfalein sodium metabolism in women of childbearing age
New Engl.J.Med. 273 (1965) 420
- (72) Koester, H. Ovum transport. In: Mammalian Reproduction
Hrsg. H.Gibian, E.J.Plotz
Springer, Berlin 1970
- (73) Koskelo, P., Eisalo, A., Toivonen Urinary excretion of porphyrin precursors and coproporphyrin in healthy females on oral contraceptives
Brit.med.J. 1966/1, 652
- (74) Kreutz, F.H. Enzymatische Glycerinbestimmung
Klin.Wschr. 40, 362-363 (1962)
- (75) Laragh, J.H., Sealy, J.E., Ledingham, J.G.G., Newton, M.A. Oral contraceptives (remin, aldosterone und high Blood pressure)
J.Amer.med. Ass. 201 (1967), 918
- (76) Larsson-Cohn, U. Oral contraception and serum protein bound iodine.
Lancet 1965/I, 317
- (77) Larsson-Cohn, U. Two hour sulfobromophthalein retention test and transaminase activity during oral contraceptive therapy
Amer.J.Obstet.Gynec. 98 (1967), 188
- (78) Larsson-Cohn, U. Acta Endocrin. (Kbh.) Suppl.144 (1970 a) 7

- (79) Larsson-Cohn,U.,
Johansson,E.D.B.,
Gemzell,C. Acta Endocrin. (Kbh.) 64 (1970 b) 38
- (80) Laurell,C.-B.,
Kullander,S.,
Thorell,J. Plasma protein changes induced by
sequential type of contraceptive
steroid pills
Clin.chem.acta. 25, 294-296 (1969)
- (81) Leading article: Oral contraceptives and tests of
thyroid function
Brit.med.J. 1966/2, 1545
- (82) Lewis,B.,
Masson,G.M.C. + in Proc.Soc.exp.Biol. (New York)
Page,J.H. 1953,Bd.82, S 684
- (83) Liappis,N. Einfluss der oralen Kontrazeptiva
auf das Eiweissbild im Serum
Zbl.Gynäk. 95 (1973) 722-726
- (84) Llerena,L.A.,
Guevara,A.,
Lobotsky,J.,
Lloyd,C.W.,
Weisz,J.,
Pupkin,M.,
Zanartu,J.,
Puga,J. Concentration of luteinising and
follicle stimulating hormones in
peripheral and ovarian venous
plasma
J.clin.andocr. metab.29 (1969) 1083
- (85) Mall-Haefeli,M. Schweiz.Rundschau
Med.(Praxis) 62 (1973) 523
- (86) Mall-Haefeli,M.,
Uetwiller,A.,
Spornitz,S.,
Ludwig,K.S. (zur Veröffentlichung vorgesehen
1974) in: Moderne Kontrazeption
Hrsg. Beller F.K., Böttcher H-D.,
G.Thieme Verlag, Stuttgart 1975
- (87) Mardell,U.,
Zilva,J. Effects of oral contraceptives on
the variations in serum iron during
the menstrual cycle
Lancet 1967/II, 1323
- (88) Markl,A. Langzeitwirkung weibl. Sexualhormone
(insbesondere orale Kontrazeptiva)
auf das Verhalten der Serumlipide
und Serumproteine der gesunden Frau
Diss. Univ.München 1972
- (89) Martinez-Manautou,J.,
Cortez,V.,
Giner,J.,
Aznar,R.,
Casasola,J.,
Rudel,H.W. Fertil.Steril 17 (1966) 49
- (90) Martinez-Manautou,J. Exc.Med.Int.Congress Series
273 (1973) 970

- (91) Mestman, J.H.,
Anderson, G.V.,
Nelson, D.H. Adrenal pituitary responsiveness during therapy with an oral contraceptive
Obstet. and Gynec. 31 (1968), 37
- (92) Metcalf, M.G.,
Beaven, D.W. Plasma corticosteroid levels in women receiving oral contraceptive tablets
Lancet 1963/II, 1095
- (93) Meyer, J.C.,
Layne, D.S.,
Fait, J.F.,
Pincus, G. The binding of aldosterone to plasma proteins in normal, pregnant and steroid-treated women
J.clin.Invest. 40 (1961) 1663
- (94) Moghissi, K.S.,
Marks, C. Fertil.Steril. 22 (1971) 1
- (95) Müller, D. Zur Frage der endokrinen Beeinflussung der alkalischen Leukozytenphosphatase
Blut 14 (1967), 273
- (96) Mundorf, W.,
Kollmar, M.,
Halberstadt, E.,
Frey, J. Untersuchungen über das Verhalten des Coeruloplasmins unter oraler Ovulationshemmern.
Klin.Wschr. 46 (1968) 958
- (97) Musa, B.U. Serum protein alteration produced in women by synthetic estrogens
J.clin.Endocr. 27, 1463-1469 (1967)
- (98) Nilsson, J.M.,
Kullander, S. Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens
Acta obstet. gynec. scand. 46 (1967) 286
- (99) Ockner, R.K.,
Davidson, C.S. Hepatic effects of oral contraceptives
New.Engl.J.Med. 276 (1967) 331
- (100) Oliver, B.B. und
Boyd, G.S. Circulation 1956, Bd.13, S.82
- (101) Overbeek, G.A. Stoffwechsel und Wirkung der synthetischen Gestagene
Symp.Dtsch.Ges.Endokrin. 17, 85-100 (1971)
- (102) Peterson, W.F.,
Steel, M.W.,
Coyne, R.V. Analysis of the effect of ovulatory suppressants on glucose tolerance
Amer.J.Obstet.Gynec. 95 (1966)

- (103) Pilgeram, L.O.,
Pickart, R. Depression of plasma albumin
by steroid therapy
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 112
(1963) 758
- (104) Pincus, G. The control of fertility
New York 1965
- (105) Poller, L.
Tabiowo, B.
Jenett, B. Effects of low dose oral contra-
ceptives on blood coagulation
Brit.med.J. 1968/3, 218
- (106) Pulkkinen, M.O.,
Willmann, K. The effect of oral contraceptives
on serum enzymes
Acta obstet.gynec.scand. 46 (1967)
525
- (107) Pulkkinen, M.O.,
Willmann, K. Oral contraceptives and phosphous
metabolism
Brit.med.J. 1967/2, 574
- (108) Pyörälä, K.,
Pyörälä, T.,
Lampinen, V.,
Taskinen, M.-R. Glucose tolerance, plasma insulin
and lipids in postmenopausal women
during sequential oestrogen-pro-
gestin treatment
Acta Obstet.Gyn.Scand. 50 (1971)
Suppl.9
- (109) Raith, L. Stoffwechseleränderungen durch
hormonale Kontrazeptiva
Dtsch.med.Wochenschr. 98 (1973)
829-831
- (110) Ravn, J. Contraception with the Lynestrenol
"Mini-Pill"
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22,
Nr.1 (1972)
- (111) Robertson, G.S. Serum protein and cholinesterase
changes in association with contra-
ceptives pills
Lancet 1967, I, 232-235
- (112) Robinson, R.W.,
Cohen, W.D.,
Higano, N. Clinical and serum lipid effects
of a combination of norethynodrel
plus ethinylestradiol-3-methyl-ether
in postmenopausal women
Amer.J.Med.Sc. 244, 6, 736 (1962)
- (113) Rosner, F.,
Lee, S.L. Endocrine relationship of leuko-
cyte alkaline phosphatase
Blood 25 (1965), 356
- (114) Ross, G.T.,
Odell, W.D.
Rayford, P.L. Oral contraceptives and luteinising
hormone
Lancet 1966/II, 1255

- (115) Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health
Pitman Medical, London u. New York 1974
in: Döring, G.K. Empfängnisverhütung
G.Thieme Verlag Stuttgart 1974
- (116) Russ, E.M.,
Raymunt, J. Influence of estrogens on total
serum copper and ceruloplasmin
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 92
(1956) 465
- (117) Sachs, B.A.,
Wolfman, L.,
Herzig, N. Plasma lipid and lipoprotein
alterations during oral contraceptive
administration
Obstet. and Gynec. 34, 530-535 (1961)
- (118) Samaja, B.A.,
Prandini, B. The influence of estrogenic and
or progestogenic treatment on
parameters of lipid metabolism
(a controlled clinical study)
Endokrinologie, 63, (1974) H.1, S. 76-84
- (119) Seal, U.S.,
Doe, R.P. Effects of gonadal and contraceptive
hormones on protein and amino acid
metabolism
in: Metabolic Effects of Gonadal
Hormones and Contraceptive Steroids
Ed. by Salhanick, Kipnis, Wiele
Plenum Press N.Y. London 1969
p. 277
- (120) Seng, P.,
Hasche, H.H.,
Rebensburg, W.,
Voigt, K.D. Systematic investigations on the
influence of a contraceptive on
some biochemical parameters of
fat and carbohydrate metabolism
Acta Endocrinologica 62 (1969) 181-192
- (121) Shojania, A.M.,
Hornady, G.,
Barnes, P.H. Oral contraception and serum-
folate level
Lancet 1968/I, 1376
- (122) Siegenthaler, W. Pathophysiologie
Thieme Verlag Stuttgart 1970
- (123) Schaper, A.G.,
Klar, J. Estrogens, progesterone and
platelets
Lancet 1968/II 569
- (124) Schettler, G. Arteriosklerose und Cholesterin-
stoffwechsel
Dtsch. Med. Wschr. 78, 989-993 (1953)
- (125) Schleicher, E.M. LE-cells after oral contraceptive
Lancet, 1968/I, 821

- (126) Schmidt-Elmendorff, H., Excerpta med. Int. Congress Series
Kopera, H., 133 (1967) 1049
- (127) Schumacher, G.F.B. Acute phase protein in serum of
 women using hormonal contraceptives
Science 153 (1966) 901
- (128) Spellacy, W.N., Plasma insulin and blood glucose
Carlson, K.L. levels in patients taking oral
 contraceptives
Amer. J. Obstet. Gynec. 95 (1966) 474
- (129) Spellacy, W.N., Human growth hormone levels in
Carlson, K.L., normal subjects receiving an oral
Schade, S.L. contraceptive.
J. Amer. med. Ass. 202 (1967), 451
- (130) Spray, G.H. Oral contraceptive and serum-folate
 levels
Lancet 1968/II, 110
- (131) Starup, J., Pituitary-adrenal function in oral
Sele, V., contraception
Buns, O. Acta endocr. (Kbh.) 53 (1966) 1
- (132) Starup, J., Thyroid function in oral contra-
Friis, T. ception
Acta endocr. (Kbh.) 56 (1967), 525
- (133) Stevens, V., The effects of a new oral contra-
Vorys, N., ceptive on gonadotropin excretion
Besch, P.K., Metabolism 14 (1965) 327
Barry, R.
- (134) Stevens, V.C. The effects of certain estrogens and
 contraceptive agents on pituitary
 gonadotropins
Postgrad. med. J. Suppl. (1967), 5
- (135) Strik, W.O., Der Einfluss von Ovulationshemmern
Hany, H. auf den Kupferspiegel des Serums
Klin. Wschr. 46 (1968), 957
- (136) Stokes, T., Serum-lipids in women on oral
Wynn, V. contraceptives
 in Lancet 1971, II, 677
- (137) Svanborg 1969 zitiert in Husmann F.
 Hormonale Kontrazeption
 Goldmann Verlag 1970
- (138) Swerdloff, R.S., Serum luteinizing and follicle
Odell, W.D. stimulating hormone levels during
 sequential and nonsequential contra-
 ception treatment of eugonadal women
J. clin. Endocr. 29 (1969) 157

- (139) Taymor, L.M.,
Levesque, L.A. Fertil Steril 22 (1971) 1
- (140) Velasquez, J.G. Side effects of steroid contraceptives
Gynec.Obstet.Mex. 22 (1967) 1
- (141) Voigt, K.-D.,
Lindenmeyer, D. Stoffwechselwirkungen oraler
Contraceptiva
Gynäkologe Bd.5, H.3 (1972)
- (142) v.Studnitz, W.,
Berezin, D. Studies on serum copper during
pregnancy, during the menstrual
cycle, and after the administration
of estrogen
Acta endocr. (Kbh.) 27 (1958)
- (143) Watson, D. A simple method for the detection
of serum cholesterol
Clin.chem.acta 5, 637-663 (1967)
- (144) Wilbert, L.,
Severidt, E.,
Kallmann, L.,
Hillmer, T.,
Creutzfeldt, W. Serum-Enzymaktivitäten und Bilirubin-
sulfaleinretention unter Ovarial-
hormonhemmung
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968) 28
- (145) Wilbert, L.,
Hillmer, T.,
Hunstein, W.,
Reisert, P.,
Kabothe, U.,
Creutzfeldt, W. Einfluss oraler Ovulationshemmer
auf klinisch-chemische Normwerte
Dtsch.Med.Wochenschrift, 94,
Nr.16, 844
- (146) Winikoff, D.,
Tayler, K. Oral contraceptives and thyroid
function tests
Med.J.Aust. 1966/2, 108
- (147) Winikoff, D. Oral contraceptives and thyroid
function tests
Med.J.Aust. 1968/2, 13
- (148) Wynn, V.,
Doar, J.W.H.,
Mills, G.L. Lancet 1966/II Bd. 7466, S.722
- (149) Wynn, V.,
Doar, J.W.H. Fasting serum triglyceride and
cholesterol levels during oral
contraceptive therapy
in: Metabolic Effects of Gonadal
Hormones and Contraceptive Steroids
Ed.by Salhanick, Kipnis, Wiedemann
Plenum Press N.Y. London 1968
- (150) Wynn, V.,
Doar, J.W.H.,
Mills, G.L.,
Stokes, T. Fasting serum triglyceride, cholesterol,
and lipoprotein levels during
oral contraceptive therapy
Lancet 1969 II, 756-760

Herr Prof.Dr.med.H.Burger hat mir das Thema dieser Arbeit überlassen. Er hat mich bei ihrer Durchführung und Abfassung stets bereitwillig beraten und betreut. Dafür gilt ihm mein besonderer Dank.

Herrn Prof.Dr.med.J. Zander danke ich für die Übernahme der Mitberichterstattung.

Bei Herrn Prof.Dr.med.H.J. Florian, Leiter der Betrieblichen Dienststelle der Firma Siemens, München, und den Damen seines Labors bedanke ich mich für die Durchführung der Bestimmungen.

Die Firma Schering hat ihren Ovulationshemmer Eugynorm in seine beiden Bestandteile aufgeteilt und die Wirkstoffe zur Verfügung gestellt. Dafür gebührt ihr Dank.

Lebenslauf

Am 18. August 1940 wurde ich in München geboren.
Meine Eltern waren die Eheleute Lorenz Graf und
Annemarie Graf, geb. Stuckmann.

1946 - 1950 Volksschule in Berg bei Donauwörth.

1950 - 1961 Besuch des humanistischen Theresien-
Gymnasiums in München, des humanistischen Gymna-
siums St. Stephan in Augsburg und des Nymphen-
burger Gymnasiums München. 1961 Abitur am Nymphen-
burger Gymnasium München.

Wintersemester 1961/62 Immatrikulation an der
Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-
Nürnberg. Sommersemester 1966 ärztliche Vorprüfung.
Herbst 1969 medizinisches Staatsexamen an der Uni-
versität Köln. Februar 1970 Beginn der Medizinal-
assistentenzeit.

1. April 1971 Beginn der Facharztausbildung in
Gynaekologie und Geburtshilfe. Seit Juli 1973
an der Städt. Frauenklinik Esslingen Assistenzarzt.
Juni 1975 Facharztanerkennung als Frauenarzt.
Seit 1. Oktober 1975 Oberarzt an der Städt. Frauen-
klinik Esslingen.

